



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Estudio de la difusión pulmonar durante el ejercicio en condiciones extremas

Iker García Alday



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement 4.0. Espanya de Creative Commons.**

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento 4.0. España de Creative Commons.**

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution 4.0. Spain License.**



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Programa de Doctorado en Biomedicina

Facultad de Biología

Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología

Estudio de la difusión pulmonar durante el ejercicio en condiciones extremas

TESIS DOCTORAL

Iker García Alday

Universitat de Barcelona
Facultad de Biología
Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología

Estudio de la difusión pulmonar durante el ejercicio en condiciones extremas

Memoria presentada por
Iker García Alday
para optar al Grado de
Doctor por la Universidad de Barcelona

Tesis realizada bajo la dirección del Dr. Ginés Viscor Carrasco del Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología y del Dr. Franček Drobnič Martínez del Centre d'Alt Rendiment de Sant Cugat.

Adscrita al programa de Doctorado en Biomedicina de la Universidad de Barcelona.



Ginés Viscor Carrasco
Director y tutor



Franček Drobnič
Director



Iker García Alday
Doctorando

Barcelona, a 5 de octubre de 2020

AGRADECIMIENTOS

Este es el inicio de una historia contada con las manos.

Las de un joven de las tierras de Baco que se propuso cruzar el desierto.

Gracias a aquellos, que no contentos con prestarle su ADN, decidieron pasar los últimos 9 años y las últimas 1000 noches sonriéndole a cada decisión que tomaba y dándole el apoyo y la libertad necesaria para desarrollarse como ser humano.

Mamá, papá, esto va dedicado a vosotros.

Gracias también a este pequeño caminante, por ser capaz de disfrutar de esta historia con frescura, honestidad y compromiso hasta el último día.

Y a aquella con dos cromosomas X que comparte sus días,

pues en todas y cada una de estas 1000 noches de tesis,

le abrazaba y le arropaba para que no pasase tanto frío. *Gracias Beatriz.*

Los buenos exploradores se guían por la estrella polar del Norte y por la salida del sol desde Oriente.

Gracias a Ginés y Franchek, por ser aquellas estrellas que le marcaron el camino correcto.

A Franchek, por darme la confianza necesaria para afrontar ciertos retos como éste.

A Ginés, por enseñarme como hacer tareas complejas con alegría y rigurosidad, de aquí en adelante te llevo como referencia.

Y gracias a Vicky, por ser aquel genio de la lámpara que aparecía cada vez que había un apuro.

Finalmente, agradecido a todos los seres que hacen de este planeta un lugar amable en el que vivir.

Y a ella también, por llevar la ciencia a cada rincón de esta hermosa esfera.



Abstract

Lung diffusing capacity describes the alveolar-capillary diffusion in the lungs, which increase linearly in relation to cardiac output, and decrease in the presence of lung interstitial disease.

This thesis aimed to study whether aquatic exercise (swimming and artistic swimming) provoke a decrease in lung diffusing capacity for carbon monoxide (DL_{CO}) during training; and whether altitude training camp or exercise in a short-term exposure to high-altitude modify lung diffusing capacity in elite swimmers.

The **first article** describes the initial justification of this research. In this report case, we describe the circumstance faced by a female elite swimmers who had repeated dyspnoea associated to the intensity of the swimming exercise. She experimented a post-exercise reduction in spirometric values and the presence of ultrasound lung comets (ULCs), suggesting a swimming-induced pulmonary oedema (SIPO). The report case conclude that the administration of an inhibitor of the carbonic anhydrase (Acetazolamide) solved this condition.

The **second and third article** form two parts of the same research. We conducted a follow-up during 10 swimming training session in 21 elite junior swimmers evaluating the DL_{CO} pre- and post-training. We show a slight decrease in lung diffusing capacity (-2.5%) after training, showing that swimmers experience subclinical decrease in lung diffusing capacity. Also, there were a large inter-individual variability in the response of DL_{CO} to swim training along the follow-up including 6 subjects showing a considerable average decrease (-5.6–11.2%), suggesting that, doctors and coaches should pay attention to the individual changes in alveolar-capillary diffusing capacity among elite swimmers.

The **fourth article** describes the changes in DL_{CO} during an artistic swimming session in 11 artistic swimmers. After the first part of the training (apnoeic swimming) there were an increase in lung diffusing capacity (+9.2%) and later, after the second part (choreography and figures) there were a decrease in lung diffusing capacity regarding to basal condition (-4.0%). Therefore, it could be interesting to monitor carefully individual response to exercise since there occur decreases in DL_{CO} up to 20% after training.

The **fifth article** studies the possible modifications in lung diffusing capacity during a 14-day swimming altitude training camp at 1,850 m. There were no changes in DL_{CO} after the training camp, but a decrease in alveolar volume (VA) and an increase in transfer coefficient of the lung for carbon monoxide (K_{CO}) occur. In contrast to the results found at sea level in the **second and third article**, a swimming training session in moderate altitude did not change lung diffusing capacity acutely in elite swimmers, but a posterior cycling session at normobaric-simulated 3,000 m reduced DL_{CO} significantly (-10%).

The **sixth article** reports the lung diffusing response to 30-min moderate intensity interval exercise in a short-term exposure to high-altitude (4,000 m) in elite swimmers. There were no changes in DL_{CO} although elite swimmers showed large decrease in S_pO_2 ($72 \pm 5 \%$) and a large increase in HR ($139 \pm 9 \text{ beats}\cdot\text{min}^{-1}$) at the end of the exercise.

The **seventh article** evaluates whether there are changes in alveolar-capillary diffusion after different modalities of exercise, both at sea level (SL) and high-altitude (HA) in 11 healthy subjects. At SL, lung diffusing capacity largely increased after 30-s maximal exercise in a cycle ergometer, although the O_2 -dependence was small during anaerobic exercise. In contrast, DL_{CO} did not change after 15-min moderate intensity continuous exercise at SL.

Later, at HA, and similar to the previous study, an acute protocol of exercise at HA did not modify lung diffusing capacity in healthy subjects, suggesting that short-term exercise modalities at high-altitude are well covered by the functional properties of healthy individuals' lungs.

Lastly, the **eighth article** describes the pulmonary functional capabilities in elite swimmers, artistic swimmers and water polo players, showing higher lung volumes and diffusing capacity than the reference values by height and age. In this article, we discuss that swimming-based sports could be beneficial to improve the pulmonary function in many different segments of the population (*from subjects with chronic pathologies to elite athletes*) due to the physical properties of the water and physiological implications of the practice of swimming.

INDICE

Abreviaturas

1. Introducción general

- 1.1. Antecedentes evolutivos y perspectiva biológica de los pulmones
- 1.2. Estructura anatómica de los pulmones
- 1.3. Fisiología pulmonar en los seres humanos
 - 1.3.1. Componentes principales del intercambio gaseoso
 - 1.3.2. Equilibrio ventilación/perfusión (\dot{V}_a/\dot{Q})
 - 1.3.3. Interacción tejido-eritrocito
 - 1.3.4. Leyes físicas determinantes de la difusión
- 1.4. La capacidad de difusión del monóxido de carbono (DL_{CO})
- 1.5. Respuestas pulmonares a las condiciones extremas
 - 1.5.1. Cambios en la difusión pulmonar con la natación – ejercicio e inmersión
 - 1.5.1.1. La natación
 - 1.5.1.2. La natación artística
 - 1.5.2. Cambios en la difusión pulmonar con la altitud – ejercicio e hipoxia
- 1.6 Estrés pulmonar y disrupción alveolocapilar

2. Objetivos

3. Informe del director de tesis del factor de impacto de los artículos publicados

4. Artículos publicados (el texto íntegro y también tiene que constar la referencia completa de la revista y los coautores con su filiación).

5. Resumen global de los resultados

6. Discusión

- 6.1. Descripción de la difusión y el volumen pulmonar en deportistas acuáticos
- 6.2. Cambios en la DL_{CO} inducidos por el entrenamiento en deportistas acuáticos
 - 6.2.1. Nadadores *en línea*
 - 6.2.2. Nadadoras artísticas
- 6.3. Cambios en la difusión y el volumen pulmonar durante una concentración en altura
- 6.4. Cambios en la DL_{CO} inducidos por el ejercicio en cicloergómetro a nivel del mar
- 6.5. Cambios en la DL_{CO} inducidos por la exposición a la hipoxia severa y el ejercicio
- 6.6. Fortalezas y limitaciones de la tesis doctoral

7. Conclusiones

8. Bibliografía.

Abreviaturas

AaDO ₂ : diferencia de presión de oxígeno alveolo arterial	HAPO: Edema pulmonar inducido por la inmersión
AMS: Mal agudo de montaña	HIIT: Ejercicio interválico de alta intensidad
BAL: Lavado bronqueo alveolar	HPV: Vasoconstricción pulmonar hipóxica
CO: Monóxido de carbono	IPO: Edema pulmonar inducido por la inmersión
DL: Difusión pulmonar	K _{CO} : coeficiente de difusión del monóxido de carbono
D _M : Difusión de membrana	MICT: Ejercicio continuo de moderada intensidad (
DL _{CO} : Capacidad de difusión del monóxido de carbono	MLSS: Máximo Estado Estable de Lactato
DL _{CO} adj: DL _{CO} ajustada a la presión barométrica	MVV: ventilación máxima voluntaria
DL _{NO} : Capacidad de difusión pulmonar para el óxido nítrico	µm: micrómetros
DLO ₂ : Difusión de oxígeno	mmHg: milímetros de mercurio
EIAH: Hipoxemia arterial inducida por el ejercicio	NPB: respiración con presión negativa
EIPO: edema pulmonar inducido por el ejercicio	O ₂ Hb: Oxihemoglobina
EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	PaO ₂ : Presión arterial de O ₂
FC: Frecuencia cardiaca	PAP: presión arterial pulmonar
FEV1: Volumen forzado espiratorio en un segundo	Pb*: Presión del vapor de agua
F _I O ₂ : Fracción inspirada de oxígeno	PO ₂ : Presión de oxígeno
FRC: Capacidad residual funcional	PCO ₂ : Presión de dióxido de carbono
HA-AER: sesión de ejercicio moderado en un cicloergómetro en altitud severa (4.000 m)	Q: Perfusión
HA-R: Reposo en altitud severa (4.000 m)	RER: Cociente respiratorio
	RV el volumen residual
	SATC: entrenamiento de natación en altura

SIPO: Edema pulmonar inducido por la natación

SCUBA: escafandra autónoma

Sc'O₂: saturación de oxígeno capilar

SL-R: Reposo a nivel del mar

SL-ANA: Ejercicio de intensidad máxima de 30 segundos

SL-AER: Ejercicio de intensidad moderada de 15 minutos

S_pO₂: Saturación de oxígeno en sangre

TLC: capacidad pulmonar total

ULCs: Cometas pulmonares de ultrasonido

VA: volumen alveolar

\dot{V}_a/\dot{Q} : ventilación/perfusión

(VC)capacidad vital

(V_C): Volumen sanguíneo capilar pulmonar

(V_{CIN}): Capacidad vital inspirada

($\dot{V}_{CO_2}/\dot{V}_{O_2}$): volumen de CO₂ / volumen de O₂

\dot{V}_{O_2max} : Consumo de oxígeno máximo

W: Vatios

1. Introducción general

1.1. Antecedentes evolutivos y perspectiva biológica de los pulmones

La tendencia evolutiva en el sistema respiratorio de los vertebrados, al producirse la transición del medio acuático al terrestre, se ha caracterizado un estrechamiento progresivo de la barrera alveolocapilar para acomodarse a las exigencias de la evolución humana (West, 2013). La razón por la que la distancia entre el capilar pulmonar y el alveolo es tan pequeña es que la transferencia de gases de oxígeno y dióxido de carbono se produce por difusión pasiva, y grandes volúmenes de estos gases tienen que ser transferidos, particularmente durante el ejercicio. Hay, por tanto, una fuerte presión selectiva para mantener la extrema delgadez de las paredes de los capilares pulmonares (West, 2013), a la par que una superficie útil extensa para el intercambio gaseoso.

La presente tesis doctoral estudia la difusión pulmonar en el ser humano en condiciones extremas: hipoxia, inmersión acuática y ejercicio de alta intensidad. Dentro del sistema biológico en el que vivimos, hay algunos modelos animales que han logrado adaptarse a estas condiciones extremas con diversas adaptaciones pulmonares.

Los gansos indios (*Ánsar indicus*) destacan por ser el principal modelo animal capaz de adaptar sus pulmones a unas condiciones ambientales extremas de hipoxia y actividad física (Black y Tenney, 1980). Éstos han alcanzado una eficiencia en el intercambio de gases tal que pueden volar más allá de los 10.000 m de altura manteniendo una presión de oxígeno (PO₂) arterial sólo 1 o 2 milímetros de mercurio (mmHg) por debajo de su PO₂ inspirada (Black y Tenney, 1980). Las aves destacan por su patrón de flujo pulmonar de gases unidireccional, en oposición al patrón alternante y opuesto de los mamíferos, que conduce a una menor presión de oxígeno arterial y alveolar, una distribución desigual de la ventilación un mayor espacio muerto pulmonar y un intercambio de gases menos eficiente (West, Watson y Fu, 2007). Incluso algunas aves, como las palomas (*Columba livia*) son capaces de tener un intercambio de gases extrapulmonar, en el cual la sangre perfunde a través de las superficies evaporativas de la boca, nariz y ojos sirven también para oxigenar directamente la sangre que fluye hacia el cerebro y eliminar el CO₂ (Bernstein, Duran y Pinshow, 1984).

Entre los reptiles que mantienen un modo de vida *semi*acuático, algunas especies son capaces de realizar inmersiones prolongadas, aun a pesar de haber retenido su condición de respiradores aéreos (cocodrilos, iguanas marinas, algunas tortugas y serpientes de mar). Los reptiles típicamente tienen tasas metabólicas mucho más bajas (~10 veces) que las aves y los mamíferos de su mismo tamaño, pero éstos muestran una variabilidad amplia en cuanto a sus demandas de O₂ y su estructura pulmonar (Powell y Hopkins, 2004). Estas especies combinan una frecuencia respiratoria baja e inestable con largos periodos de apnea bajo el agua. La tortuga boba (*Caretta Caretta*) puede hacer inmersiones de hasta 7 u 8 horas a pesar de no tener una capacidad respiratoria extrapulmonar. Su principal ventaja no es ninguna adaptación extraordinaria de los órganos responsables del intercambio gaseoso, sino una tolerancia extraordinaria al metabolismo anaeróbico que soporta cambios severos en el pH sanguíneo y la presión

de dióxido de carbono (PCO_2), así como una capacidad especial del cerebro para funcionar en ausencia de O_2 por varias horas (Lutz y Bentley, 1985).

Otros reptiles son capaces de incorporar oxígeno del medio acuático de forma directa, como algunas serpientes (*Hydrophis curtus* y *H. elegans*). Éstas lo hacen a través de su superficie corporal, a través de la piel, aunque su capacidad de obtener oxígeno de esta forma es bastante limitada (Udyawer *et al.*, 2016).

Por último, los caballos de carreras (*Thoroughbred Horse*) son el mayor ejemplo de la biología en cuanto a la combinación de una excelente capacidad locomotora junto con una insuficiente capacidad pulmonar. Su consumo de oxígeno máximo ($\dot{V}\text{O}_2\text{max}$) suele alcanzar los $160 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, lo que es dos o tres veces mayor que el consumo máximo de humanos deportistas de élite ($70 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$), mientras que el gasto cardíaco pico puede ser de $0,8 \text{ L}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, también dos o tres veces mayor que los humanos más destacados (Wagner, 2005). Por lo tanto, los caballos de carreras cuentan con una excelente capacidad cardiovascular para el transporte de O_2 y metabólica en los músculos. Sin embargo, su sistema respiratorio no está adecuadamente diseñado y es común encontrar hipoxemia arterial con una saturación de O_2 de 75-80% (Wagner *et al.*, 1996), hipertensión pulmonar severa y sangrado en los pulmones (Wagner, 2005).

La hipoxemia, que es una reducción de la PO_2 arterial, refleja una limitación de la difusión y, en menor medida, un desequilibrio de la ventilación/perfusión (\dot{V}_a/\dot{Q}) durante el ejercicio (Wagner *et al.*, 1989). A esto le sigue una desaturación arterial y un desplazamiento de la curva de disociación de la oxihemoglobina (O_2Hb) hacia la derecha. El aumento del gasto cardíaco durante el ejercicio también provoca un aumento de la presión arterial pulmonar debido al limitado área vascular de intercambio de gases de los pulmones (Wagner, 2005).

Estos factores llevados al extremo presente en la biología por los caballos de carreras pueden provocar la ruptura de vasos sanguíneos con la consecuente hemorragia pulmonar (Wagner, 2005).

En los seres humanos, es raro encontrar estas marcas de estrés en el sistema respiratorio, aunque ciertos niveles de hipoxemia arterial (Dominelli y Sheel, 2019) y de sangrado han sido descritos (Hopkins *et al.*, 1997). Permanece por resolver el por qué la adaptación biológica no ha encontrado un distinto camino dentro de las leyes físicas para el desarrollo pulmonar en éste y otros mamíferos (Wagner, 2005).

Nuestra locomoción bípeda podría explicar que no tengamos una capacidad cardiopulmonar mejor adaptada. Sólo en deportes en que trabajen todos los grupos musculares a la vez (como el esquí nórdico o el remo) se puede reconocer que nuestro corazón se hizo pequeño debido al hecho de no ser cuadrúpedos.

1.2. Estructura anatómica de los pulmones

Desde un punto de vista de estructura-función, los pulmones de las aves son más eficientes que los de los mamíferos. Dentro de las ventajas mencionadas en la sección anterior, la estructura de los pulmones de las aves sorprende por utilizar un patrón de intercambio gaseoso de corriente transversal (*cross-current*) en el que las aves tienen separadas las funciones de ventilación e intercambio de gases (West, Watson y Fu, 2007). La principal ventaja teórica de esta corriente transversal es que el intercambio de gases puede ser mayor debido a su eficiencia estructural. Bajo condiciones ideales, las aves pueden tener una presión arterial de O_2 (PaO_2) más alta que la PO_2 expirada (*end-parabronchial*), con una diferencia PO_2 expirada-arterial negativa. Sin embargo, el patrón de intercambio gaseoso ideal de los mamíferos sólo puede resultar de un equilibrio preciso cercano a cero (~ 4 Torr) entre la PaO_2 y la PO_2 expirada (alveolar) (Powell y Hopkins, 2004).

¿Por qué la evolución del ser humano no ha adoptado el modelo aviar de intercambio gaseoso? Aun siendo una cuestión compleja y multifactorial, posiblemente la razón más importante es que el pequeño pulmón aviar cuenta con un diseño rígido. Los pulmones se encuentran fusionados con las vértebras torácicas, lo que les permite mantener el tronco (el origen de los músculos de las alas) estable y rígido durante el vuelo (Duncker, 1972), consiguiendo así un apoyo mecánico adicional. Esta organización no sería compatible con el alto grado de flexibilidad de la columna vertebral de los mamíferos, y en especial, de los humanos, que les permite diferentes modalidades de locomoción que involucran la musculatura torácica junto a las extremidades inferiores (Hsia *et al.*, 2016).

A pesar de no seguir el modelo aviar, la evolución de los pulmones en los mamíferos ha tenido un desarrollo relativamente adecuado en los seres humanos. Este diseño recíproco permite el incremento instantáneo de las necesidades energéticas durante situaciones de estrés físico hasta 10 veces superior a los requerimientos energéticos de reposo. Los pulmones humanos, además, pueden fácilmente aumentar el flujo sanguíneo que el corazón genera, por ejemplo, permitiendo un aumento del volumen sanguíneo capilar pulmonar (V_c) (Hsia *et al.*, 2016). Así mismo, son capaces de establecer una superficie extensa sobre la que la sangre y el aire inspirado entren en contacto a través de una barrera mínima para producir el intercambio gaseoso (Hsia *et al.*, 2016).

En los seres humanos, los pulmones evolucionaron mediante la división en compartimentos y la reducción del tamaño de las unidades de intercambio gaseoso individuales para aumentar la capacidad de difusión. Las unidades de intercambio gaseoso pequeñas tienen una mayor relación superficie-volumen, con lo que se produce un aumento de la capacidad de difusión para el O_2 . Sin embargo, esta característica de los mamíferos también produce una heterogeneidad de ventilación-perfusión en ciertas zonas pulmonares, lo que limita la eficiencia de la difusión (Powell y Hopkins, 2004). Esta característica será descrita en profundidad en la siguiente sección 1.3 de la introducción.

Como se ha introducido previamente, el intercambio gaseoso ideal en los pulmones resulta de un equilibrio en el O_2 entre el gas alveolar y la sangre arterial. Por tanto, un índice útil en la medición de la eficiencia gaseosa en mamíferos es la diferencia de PO_2 alveolo arterial ($AaDO_2$), que en un supuesto matemático ideal sería igual a cero.

Sin embargo, la diferencia PO_2 alveolo arterial en reposo varía entre 4 y 10 Torr¹ en promedio, y se puede explicar en gran parte por la heterogeneidad del equilibrio ventilación/perfusión (\dot{V}_a/\dot{Q}) (Powell y Hopkins, 2004). Las bases anatómicas de esta heterogeneidad en la ratio \dot{V}_a/\dot{Q} de los mamíferos se sustentan en 1) las diferencias interregionales, por ejemplo, entre diferentes alturas en un mismo pulmón (visto en vertical) a causa de los efectos de la gravedad sobre el flujo sanguíneo y la ventilación; y por 2) la heterogeneidad intrarregional, que ocurre en el acino pulmonar² individual independientemente de la fuerza de la gravedad (Young, Mazzone y Wagner, 1980).

Los determinantes también incluyen la arquitectura de las ramificaciones bronco-vasculares, que convergen en las unidades de intercambio gaseoso y la capilarización pulmonar. La densa distribución de capilares a lo largo de las paredes del alveolo permite una alta densidad de volumen sanguíneo capilar en contacto con las paredes alveolar con una barrera tisular mínima, creando así unas condiciones favorables para el intercambio gaseoso (Hsia *et al.*, 2016). La estructura de la vascularización pulmonar parece estar idealmente preparada para su rol de intercambio gaseoso ya que es capaz de ajustar completamente el gasto cardíaco a lo largo de un interfaz pulmonar complejo y extenso. Su distribución se basa en una estructura de paredes muy finas pero altamente adaptables (*compliant*) y distensibles, así como aceptablemente protegidas de los efectos vasoconstrictores de la actividad nerviosa simpática (Naeije y Chesler, 2012).

En último término, los parámetros estructurales del intercambio de gases son: el área de superficie alveolo capilar y la resistencia de la barrera de difusión tejido-plasma-eritrocito (Hsia *et al.*, 2016). Interesantemente, los eritrocitos humanos son de un tamaño similar al diámetro de los capilares alveolares, con lo que pasan en fila de a uno a lo largo de la red capilar pulmonar (Hsia *et al.*, 2016), lo que facilita en cierta medida la difusión.

Para finalizar, se puede afirmar que la mayor parte de los mamíferos grandes, incluidos los seres humanos, tienen una capacidad de difusión significativamente superior a la necesaria para satisfacer las necesidades de oxígeno del organismo en condiciones normales. Sin embargo, una de las razones por las que los pulmones podrían contar con esta reserva de difusión de oxígeno (DLO_2) sería que los pulmones son incapaces de aumentar los elementos estructurales *por morfogénesis* cuando las demandas aumentan, por ejemplo, durante la exposición a hipoxia severa o durante el ejercicio de alta intensidad en deportistas de élite, en contra de los aumentos estructurales de las mitocondrias muscular, los capilares sanguíneos, o el corazón (Hsia *et al.*, 2016).

¹ Unidad de presión, cercana al valor de 1 mmHg, que se define como 1/760 de una atmósfera estándar.

² Porción distal pulmonar que representa a las estructuras en las que se produce el intercambio gaseoso, comprendiendo desde el bronquiolo distal respiratorio y el alveolo pulmonar.

1.3. Fisiología pulmonar en los seres humanos.

El transporte de O₂ desde el aire a las células requiere de la ventilación en los pulmones a través de las vías respiratorias, la difusión del O₂ a la sangre, un flujo convectivo de la sangre hacia los tejidos, y la difusión del O₂ dentro de las células en la mitocondria (Hsia *et al.*, 2016).

Los pulmones son órganos pares de forma cónica ubicados en la cavidad torácica. Cada pulmón está envuelto por una membrana con dos capas de epitelio y tejido conectivo, denominada pleura. El aparato respiratorio está formado por ~23 generaciones³ de ramificaciones denominadas árbol bronquial, y mediante las que el aire ambiental se desplaza desde la tráquea hasta los alveolos (Derrickson, 2018).

En este árbol bronquial se distinguen dos zonas claramente diferenciadas (Hsia *et al.*, 2016; Calderón, 2019):

1- La zona de conducción, donde no se produce intercambio de gases, y que también se denomina espacio muerto anatómico. Constituye las primeras ~15 generaciones de vías aéreas y distribuye el aire a lo largo de toda la estructura pulmonar de la forma más homogénea posible. Está formada por la tráquea, los bronquios y los bronquiolos e intervienen en la conducción, el calentamiento y la humidificación del aire.

2- La zona de respiración, donde se produce el intercambio gaseoso. Comprende el espacio entre las generaciones de vías aéreas ~15 y ~23 que son seguidas por grupos de sacos alveolares alrededor de los conductos aéreos. Corresponde a los bronquiolos respiratorios, los canales alveolares y los alveolos.

El tejido pulmonar contiene más de 600 millones de alveolos. Estos sacos membranosos elásticos y de paredes finas proporcionan la superficie vital para el intercambio gaseoso entre los pulmones y la sangre. Los alveolos son sacos llenos de aire formados por un tejido epitelial y que se sostienen por una membrana basal. El epitelio alveolar está compuesto por dos tipos de células diferentes: Las células alveolares tipo I, son las más numerosas y forman un revestimiento casi continuo, además

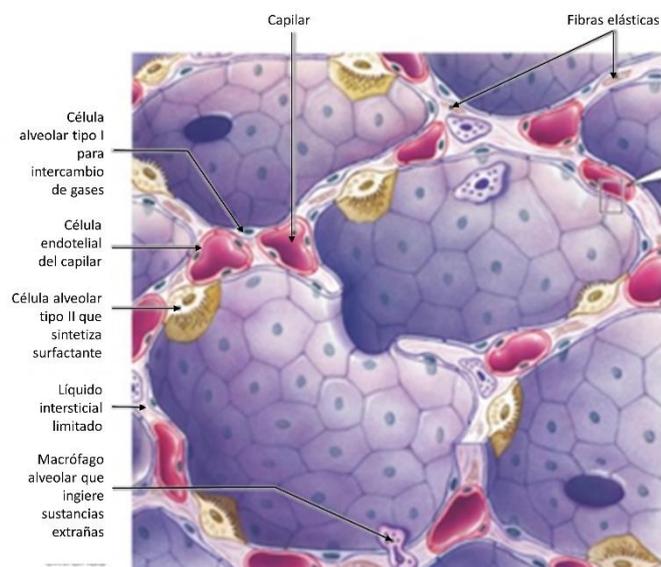


Figura 1. Descripción histológica del tejido alveolar pulmonar. Basada en Silverthorn (2019).

³ El número de generaciones bronquiales es variable según las necesarias hasta alcanzar los sacos alveolares, con un rango de ~18 a 30, debido a que los finales del árbol bronquial tienen que distribuirse de forma homogénea a lo largo del espacio de la cavidad torácica que cubren los pulmones (Hsia *et al.*, 2016).

de ser las principales responsables del intercambio gaseoso; luego, las células alveolares tipo II, secretan líquido alveolar (surfactante) para mantener húmeda la superficie entre las células y el aire (Derrickson, 2018).

La función principal de los pulmones⁴ es realizar el intercambio de gases entre los tejidos corporales y el aire ambiental. Los pulmones son el principal vínculo fisiológico con el medio exterior, teniendo una superficie ~30 veces mayor que la piel. De esta forma, el O₂ es extraído y el CO₂ es eliminado de una manera muy eficiente, con una superficie disponible para el intercambio de gases muy extensa.

El consumo de oxígeno en los pulmones es el resultado de una interacción dinámica entre la presión parcial de oxígeno dependiente del espacio y el tiempo que resulta de la convección-difusión y de la extracción de oxígeno desde el gas alveolar que es retenido por los glóbulos rojos que fluyen por los capilares, también dependiente del espacio y el tiempo (Kang, Katz y Sapoval, 2015).

El tejido alveolar tiene mayor irrigación que cualquier otro órgano corporal. Millones de capilares y alveolos yacen uno junto a otro, mientras que el aire se desplaza en un lado y la sangre por el otro. Los capilares forman una cubierta densa en forma de malla que rodea casi toda la parte externa de cada alveolo. Esta red se hace tan densa que la sangre fluye como una lámina sobre cada alveolo. Cuando la sangre alcanza los capilares pulmonares, se ve separada del aire contenido en los alvéolos por una barrera de una sola célula "la membrana respiratoria" que permite la rápida difusión de los gases entre los alveolos y la sangre (Katch, McArdle y Katch, 2015).

1.3.1 Componentes principales del intercambio gaseoso

Este proceso de intercambio de gases se puede subdividir en tres fases claramente diferenciadas (Vaithyanadane *et al.*, 2012; Hsia *et al.*, 2016; Derrickson, 2018; Silverthorn, 2019):

a) La ventilación: es el flujo mecánico por el que el gas alveolar es intermitentemente renovado con el aire ambiental. La inspiración (inhalación) es el movimiento de aire hacia los pulmones mientras que la espiración (exhalación) es el movimiento de aire hacia fuera de los pulmones. Como resultado, la concentración de O₂ en el gas alveolar se mantiene alta y la concentración de CO₂ baja.

Los subcomponentes más importantes de este proceso fisiológico son el volumen corriente y la frecuencia respiratoria. El primero denomina la cantidad de aire que entra en los pulmones en un ciclo respiratorio completo y, el segundo, el número de respiraciones realizadas en un tiempo determinado.

⁴ El aparato respiratorio también es responsable de otras tres funciones determinantes para la vida humana: La regulación homeostática del pH en el cuerpo, mediante la retención o exhalación controlada de CO₂; la protección contra patógenos y sustancias irritantes inhaladas, mediante el epitelio respiratorio; y la vocalización, ya que el aire que pasa por las cuerdas vocales crea las vibraciones que se utilizan en cualquier forma de comunicación oral (Silverthorn, 2019).

b) La difusión alveolocapilar: la difusión pulmonar del O_2 (DL_{O_2}) es la conductancia total del O_2 desde el aire alveolar hasta su unión con el eritrocito capilar. Esto es, el pasaje del O_2 a través de la barrera hematogaseosa por difusión pasiva. Los alveolos y los capilares sanguíneos pulmonares se encuentran en cierta forma interconectados y ambas estructuras son las responsables del intercambio de gases. En las siguientes secciones 1.3.5. y 1.4. se describirá en mayor profundidad este paso pulmonar decisivo en la utilización del oxígeno por los tejidos corporales.

c) La perfusión: es la distribución de la sangre en los pulmones y su eliminación desde los pulmones por el proceso de circulación sanguínea. Las arterias pulmonares siguen de forma cercana a las vías respiratorias y se ramifican acorde al mismo patrón, formando agrupaciones bronco arteriales a todos los niveles, desde los segmentos iniciales de la tráquea hasta los lóbulos pulmonares (Hsia *et al.*, 2016). La circulación pulmonar tiene una velocidad de flujo elevada y una baja resistencia y presión para favorecer la difusión. Los vasos sanguíneos también tienen la peculiaridad de ser colapsables, con lo que, si la presión del flujo sanguíneo disminuye por debajo de cierto valor, se cierran y derivan la sangre a otros lechos capilares con una presión sanguínea más elevada.

1.3.2. Leyes físicas determinantes en la difusión pulmonar

El reto de la difusión pulmonar es equilibrar la ventilación, la perfusión y la difusión con los eritrocitos tisulares y las demandas fisiológicas. En el estudio de la función pulmonar, varias leyes nos proporcionan el marco físico bajo el que se desarrolla este intercambio de gases:

Ley de Boyle: La presión ejercida por un gas en un recipiente es creada por las colisiones entre las moléculas del gas y las paredes del recipiente. Además, un aumento del volumen crea una disminución de presión (Silverthorn, 2019).

En la respiración, las moléculas se transfieren debido a los gradientes de presión creados por los músculos de la caja torácica y el diafragma. Durante la inspiración, los músculos inspiratorios producen un aumento del volumen torácico, con lo que disminuye la presión alveolar y el gas transfiere desde el ambiente hacia el interior de los pulmones. Durante la exhalación, se produce un retroceso elástico en los pulmones y la caja torácica que hace disminuir su volumen, con lo que, según la *Ley de Boyle*, la presión alveolar aumenta por encima de la presión atmosférica y los gases son expulsados al ambiente.

Ley de Dalton: Cada gas de una mezcla de gases ejerce su propia presión como si no hubiera otros gases. La presión específica de un gas se denominará presión parcial, mientras que la presión total de la mezcla se calculará sumando todas las presiones parciales de los gases de la mezcla. Serán las presiones parciales de O_2 y CO_2 las que determinen el movimiento de estos gases entre la atmósfera y los pulmones. Cada gas difunde a través de una membrana permeable desde dónde su presión parcial es mayor hacia dónde su presión parcial es menor, siendo más rápida la velocidad de difusión cuanto mayor diferencia haya entre ambas presiones parciales (Derrickson, 2018).

La física que rige la difusión pulmonar se sintetiza de alguna forma por la *Ley de Fick*. Un proceso de difusión se da mediante la transferencia de moléculas desde un lugar de una alta concentración hacia un lugar de baja concentración (Vaithyanadane *et al.*, 2012), con una magnitud directamente proporcional a la superficie de membrana disponible para el intercambio, a la diferencia de presión parcial en ambos lados de la membrana y a una constante de difusión e inversamente proporcional al espesor de la membrana. Además, la constante de difusión es directamente proporcional a la solubilidad del gas en la membrana e inversamente proporcional a la raíz cuadrada del peso molecular del gas (Martínez Ragües, 2010).

Ley de Henry: En los pulmones, la difusión ocurre entre un gas y un líquido. Según esta ley, la cantidad de gas que se disuelve en un líquido es proporcional a la presión parcial del gas y a su solubilidad del gas sobre el líquido (Derrickson, 2018).

1.3.3. Equilibrio ventilación/perfusión (\dot{V}_a/\dot{Q})

Es la correspondencia que se produce entre el flujo de aire (mL/min) en el alveolo y el flujo de sangre (mL/min) que circula por el capilar pulmonar. En la medida de lo posible, el pulmón se autorregula constantemente para mantener esta relación equilibrada. Dado que el intercambio de gases se produce entre el aire alveolar y la sangre, es importante que la cantidad de sangre que circule por el alveolo sea similar al flujo de aire que entra en éste; y también, que las respuestas de la ventilación y el gasto cardiaco al ejercicio sean directamente proporcionales (Calderón, 2019).

En el pulmón normal, la correlación cercana existente entre las vías aéreas y las ramificaciones vasculares crean una distribución \dot{V}_a/\dot{Q} bien equilibrada. El intercambio gaseoso ideal conlleva una ratio \dot{V}_a/\dot{Q} de 1,0, en donde hay una condición equilibrada de ventilación y perfusión.

En otros casos, las unidades de intercambio gaseoso que reciben ventilación pero no perfusión ($\dot{V}_a/\dot{Q} = \text{infinito}$), por ejemplo, debido a una oclusión vascular, forman un espacio muerto anatómico o una ventilación improductiva (Hsia *et al.*, 2016). En las zonas hipo perfundidas, mediante el reflejo de vasoconstricción hipóxico, normalmente se produce una redistribución de la ventilación y se minimiza el espacio muerto.

Las unidades de intercambio gaseoso que reciben perfusión sin ventilación ($\dot{V}_a/\dot{Q} = 0$) representan una derivación⁵ (*shunt*), por ejemplo, causado por una obstrucción de las vías aéreas. En estas regiones hipo ventiladas, mediante el mismo reflejo de vasoconstricción hipóxico, se desarrolla una redistribución de la perfusión y se minimiza la derivación.

Entre la derivación y el espacio muerto hay unidades de intercambio gaseoso con diferentes grados de desajuste \dot{V}_a/\dot{Q} (Hsia *et al.*, 2016) y la magnitud de este desequilibrio está directamente relacionada con el aumento de la presión arterial pulmonar y la

⁵ Paso de la sangre desoxigenada del ventrículo derecho al izquierdo. Es resultado de un desequilibrio \dot{V}_a/\dot{Q} en el que la ventilación no suministra suficiente O₂ a los capilares pulmonares (perfusión)

ventilación minuto durante el ejercicio a nivel del mar, e inversamente relacionado al tamaño del pulmón (Hopkins *et al.*, 1998; Steinacker *et al.*, 1998).

Durante el ejercicio se producen algunas ineficiencias en el intercambio gaseoso, tal como evidencia el aumento que se produce en la AaDO₂ durante ejercicio a intensidades elevadas, llegando a ser dos o tres veces mayor que en reposo.

A medida que la perfusión (Q) aumenta de reposo a ejercicio, el desequilibrio \dot{V}_a/\dot{Q} aumenta. En adultos sanos, este desequilibrio puede no afectar a la saturación de oxígeno capilar (Sc'O₂), incluso a intensidades de ejercicio máximas. Sin embargo, en deportistas de élite que alcanzan \dot{Q} máximas más elevadas, los incrementos heterogéneos en la \dot{V}_a/\dot{Q} pueden llegar a disminuir la Sc'O₂ durante el ejercicio, conduciendo a una hipoxemia arterial (Dominelli y Sheel, 2019; Dempsey, La Gerche y Hull, 2020).

Este desequilibrio \dot{V}_a/\dot{Q} se puede acentuar por la exposición a hipoxia severa y a ejercicio prolongado de alta intensidad (Hopkins *et al.*, 1994; Burnham *et al.*, 2009), pudiendo provocar un edema intersticial o una lesión estructural (Eldridge *et al.*, 1996), conduciendo a una posible disrupción de los capilares alveolares (Hsia *et al.*, 2016).

1.3.4. Interacción tejido-eritrocito

Clásicamente, los eritrocitos han sido reconocidos como un vehículo para el transporte de O₂ sin mayores implicaciones activas en los procesos de perfusión sanguínea y difusión pulmonar. Sin embargo, las evidencias recientes indican que los glóbulos rojos tienen la capacidad de sentir la tensión de oxígeno en los tejidos hipóxicos, y así liberar señalizadores moleculares que influyen la distribución del flujo sanguíneo (Richardson, Kuck y Simmonds, 2020). Su forma bicóncava minimiza el gradiente de tensión O₂ intraeritrocito, facilita la unión uniforme de la O₂ con la hemoglobina, y optimiza la deformabilidad y el flujo dinámico comparado a una forma esférica (Hsia *et al.*, 2016).

Aunque no es motivo de estudio principal en esta tesis, las propiedades físicoquímicas de los eritrocitos, tales como el tamaño, la forma, la masa, la concentración, la deformabilidad, el contenido de hemoglobina y el alosterismo (*allosterism*), influyen el intercambio gaseoso (Hsia *et al.*, 2016). Por ejemplo, su tendencia a formar estructuras tridimensionales (agregación) ante flujos de baja resistencia, y su capacidad para estirarse (deformabilidad) ante flujos de alta resistencia, son realmente procesos de mecanotransducción con efectos activos en la regulación de la reactividad vascular y la perfusión tisular (Richardson, Kuck y Simmonds, 2020).

Los capilares sanguíneos son muy delgados y los eritrocitos han de pasar en fila de a uno y muy deformados, lo que minimiza en gran medida la distancia de difusión y aumenta la superficie de intercambio útil. En este sentido, la superficie funcionalmente efectiva de la difusión pulmonar se compone de una interfaz epitelial-endotelial-eritrocitaria, situando a la hemoglobina como un componente integral del intercambio gaseoso que

es modulado en parte por las propiedades fisicoquímicas de los eritrocitos (Hsia *et al*, 2016).

1.4. La capacidad de difusión del monóxido de carbono (DL_{CO})

El intercambio de O_2 y CO_2 se produce mediante difusión a través de las paredes alveolares y capilares. Desde el espacio alveolar hasta la sangre, cuatro capas forman esta membrana respiratoria: las células alveolares, la membrana basal epitelial (debajo del epitelio alveolar), *el intersticio entre ambas membranas*, la membrana basal capilar (normalmente fusionada con la membrana epitelial) y el endotelio capilar. A pesar de estar compuesto por cuatro capas, la membrana respiratoria es muy delgada, con un espesor de 0,5 micrómetros (μm , una dieciseisava parte del diámetro de un eritrocito (Derrickson, 2018).

El O_2 es transportado hacia la superficie alveolar por convección y difusión molecular. Cuando alcanza la superficie alveolar, difunde a través de la membrana tisular hacia la sangre para ligarse a la hemoglobina. Varios parámetros físicos gobiernan este proceso, tales como la velocidad de flujo gaseoso, el coeficiente de difusión del O_2 en el aire, la permeabilidad de la membrana alveolar y la ratio de reacción de O_2 con la Hb. Por otro lado, el CO_2 difunde a través de la membrana desde la sangre hacia el espacio alveolar y fuera del alveolo hacia la fase de conducción para ser expulsado al aire exterior (Hsia *et al.*, 2016).

La capacidad de difusión del monóxido de carbono (DL_{CO}) ofrece una imagen integrada de los mecanismos que componen esta transferencia de O_2 desde el aire atmosférico hasta los capilares pulmonares (Neder *et al.*, 2019) y proporciona una medida universalmente aceptada de la transferencia de gas en los pulmones (Hegewald, 2009). La medición de la difusión del monóxido de carbono (CO) como gas, es más conveniente que el O_2 debido a que su afinidad por la hemoglobina es de 200 a 250 veces mayor. Como consecuencia, el CO no altera significativamente la presión del capilar pulmonar y la transferencia de CO hacia la circulación pulmonar sólo puede ser limitada por la capacidad de difusión (Hegewald, 2009).

La DL_{CO} es relativamente fácil de medir mediante *la prueba de única respiración*. Es una prueba de laboratorio desarrollada durante un periodo corto de apnea (~4-10 seg) en una condición de máxima inspiración y requiere solamente de la inspiración y exhalación de una mezcla de gases.

Proporciona información clínica relevante ante disneas de origen desconocido o posibles limitaciones en el intercambio de gases relacionadas con el ejercicio (Neder *et al.*, 2019). Dicha prueba también describe dos factores relevantes en el estudio de la función pulmonar, como son el V_A y el coeficiente de difusión del monóxido de carbono (K_{CO}). Mientras que la V_A es la porción del volumen de aire movido por la ventilación pulmonar que se mezcla con el aire previamente contenido en los sacos alveolares, el K_{CO} es una

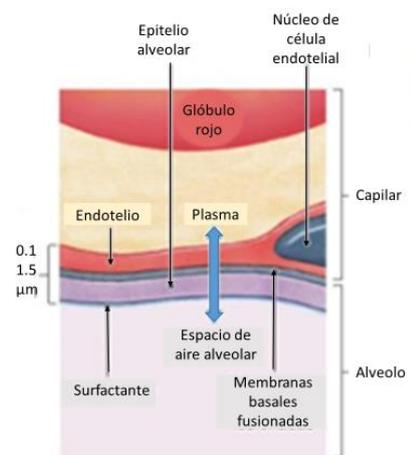


Figura 2. Superficie de intercambio en los alveolos. Basada en Silverthorn (2019)

tasa constante que representa la ratio de consumo de CO en % por segundo. Se podría describir como un índice de la eficiencia alveolar, es decir, la DL_{CO} de un solo alveolo. Con lo que la DL_{CO} de todos los alveolos es $[K_{CO} \cdot VA]$, después de corregirse a la presión barométrica menos la presión del vapor de agua (Pb^*)⁶. Por tanto, el K_{CO} es una tasa constante $[K_{CO}/Pb^*]$ y no simplemente el factor de difusión corregido al volumen pulmonar.

Durante el ejercicio, el K_{CO} aumenta debido al incremento del flujo sanguíneo pulmonar y de la presión arterial pulmonar, que hacen que se recluten y se distiendan más capilares alveolares permitiendo la que eficiencia del consumo de CO aumente también (Hughes, 2008).

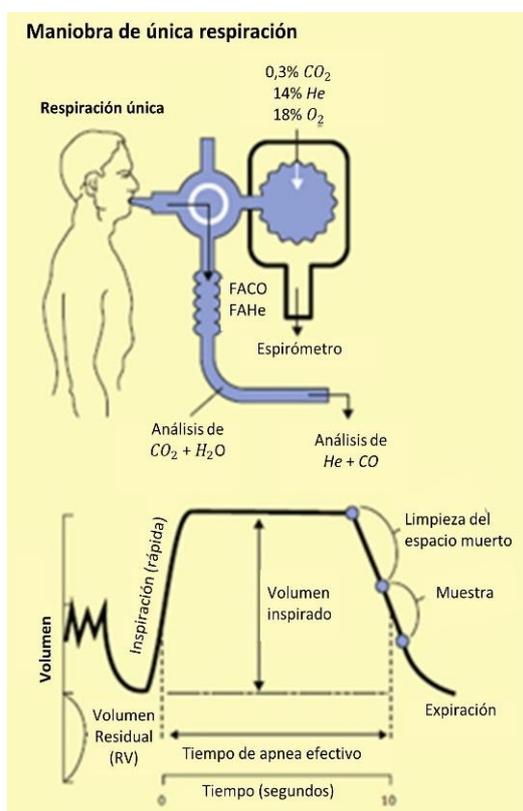


Figura 3. La maniobra de única respiración: El procedimiento requiere de un espirómetro computarizado ligado a un cilindro con un contenido de gases mezclados. La prueba se inicia con el participante sentado con la boquilla del espirómetro bien colocada y una pinza en la nariz, de forma que la mezcla de gases no pueda salir hacia el aire ambiental. La maniobra comienza con varias respiraciones al volumen corriente hasta que el sujeto se siente cómodo. Entonces, hace una exhalación no forzada y completa hasta el volumen residual (RV), momento en el que el técnico conecta la mezcla de gases al espirómetro. El sujeto hace una inhalación rápida y máxima hasta la capacidad pulmonar total (TLC) de la mezcla de gases. Después de esto, el participante mantiene una apnea de ~10 segundos para finalizar con una exhalación completa y sin interrupciones en menos de 4 segundos. La mezcla de gases utilizada en nuestro caso fue: 0,3% de CO, 11% de He como gas inerte de referencia (para medir el VA y el CO alveolar inicial), y 20,9% de O₂ balanceado con N₂. Al menos se han de dejar 4 minutos entre prueba y prueba para asegurar la eliminación completa de los gases. Imagen basada en Hughes (2008).

Además de la DL_{CO} , el VA y el K_{CO} , la prueba de única respiración también describe los siguientes parámetros respiratorios de forma indirecta:

- Capacidad pulmonar total (TLC): Es el volumen total de aire en los pulmones después de una inspiración máxima.
- Capacidad vital inspirada (VC_{IN}): Es el volumen máximo de aire que puede ser inspirado en una inspiración máxima y precedida de una espiración completa.
- Volumen residual (RV): Es el volumen de aire que permanece en los pulmones después de una espiración máxima.

⁶ $DL_{CO} = K_{CO} \cdot VA / Pb^*$

Los resultados de la prueba de difusión deben ser corregidos a la presión barométrica, por posibles cambios en la PaO₂, y a la concentración de hemoglobina (Hb) en sangre, sobre todo en población con patologías que puedan presentar anemias (MacIntyre *et al.*, 2005). Por otro lado, la corrección según la Hb en sujetos sanos o deportistas permite ajustar la medición de forma más precisa teniendo en cuenta el contenido exacto de Hb que el participante tenga en sangre.

Las fórmulas utilizadas para corregir la DL_{CO} a los parámetros individuales de Hb fueron las siguientes (Graham *et al.*, 2017):

- Mujeres adultas: $DL_{CO} \text{ medida} * [(1.7 * Hb) / (9.38 + Hb)]$
- Hombres adultos: $DL_{CO} \text{ medida} * [(1.7 * Hb) / (10.22 + Hb)]$

Una limitación de la medición de la DL_{CO} es que no discrimina entre los dos principales componentes de la difusión, la difusión de membrana y los componentes sanguíneos (Neder *et al.*, 2019). Actualmente, se recomienda la medición conjunta de DL_{CO} y DL_{NO} (capacidad de difusión pulmonar para el óxido nítrico) ya que permite dilucidar si los cambios de la difusión pulmonar (DL) vienen dados por cambios en la difusión de membrana (D_M) o en el volumen sanguíneo capilar pulmonar (V_C). Así mismo, el óxido nítrico (NO) reacciona 280 veces más rápido con la Hb que el CO, lo que hace que también la interacción gas-eritrocito sea un factor menos limitante de la difusión. Como consecuencia, la DL_{NO} es 4,5-5,0 veces mayor que la DL_{CO} (Borland y Hughes, 2020). Para la medición conjunta de DL_{NO}/DL_{CO} se requiere una medición de la maniobra de única respiración de 4-6 s, en oposición a los 10 s utilizados para la medición de DL_{CO}. Como consecuencia, la DL_{CO} a 5 s es un 9% mayor que la DL_{CO} a 10 s (Borland y Hughes, 2020).

Por otro lado, la maniobra de única respiración puede ofrecer distintos resultados si no se alcanza la TLC, es decir si la inspiración forzada no es completa. Por tanto, es importante obtener el "grado A" de calidad técnica en cada medición, en el que el VC_{IN} es superior al 90% individual del sujeto.

Como muestra la Figure 4, mientras que el área disponible para el intercambio de gases (VA) aumenta a medida que se produce una inhalación máxima a TLC, la difusión de membrana (D_M) se volverá más fina (Weibel, 1970). Sin embargo, los capilares yuxtapuestos se comprimirán por la distensión alveolar producida y disminuirá el volumen sanguíneo capilar pulmonar (V_C). Los efectos positivos de la VA sobre la D_M compensarán por mucho la posible limitación en el V_C (Neder *et al.*, 2019). Lo mismo se aplica en el sentido opuesto, con una disminución de la VA y la deformación pulmonar asociada, los capilares estarán menos comprimidos por los alveolos y se producirá un aumento de la V_C, un aumento del grosor de la membrana alveolocapilar y un descenso del área disponible para el intercambio de gases (Weibel, 1970). Sin embargo, los efectos de tamaños pulmonares más pequeños tendrán un efecto más perjudicial sobre la DL_{CO} que el efecto positivo que tendrá el aumento del K_{CO} (Neder *et al.*, 2019).

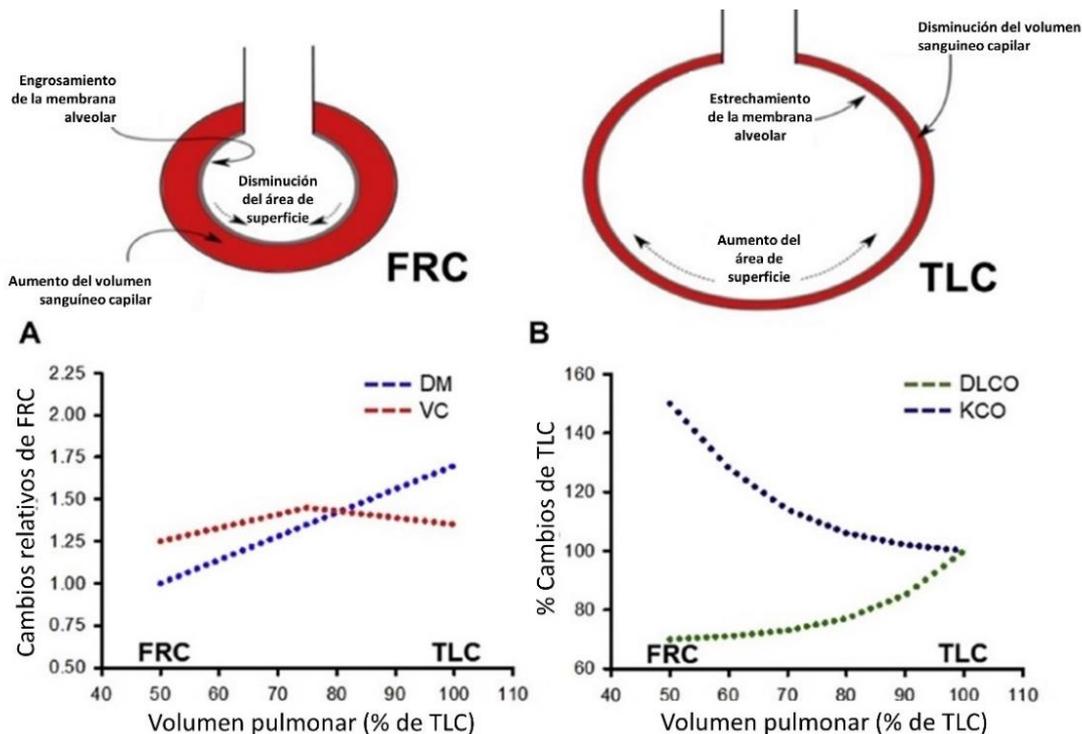


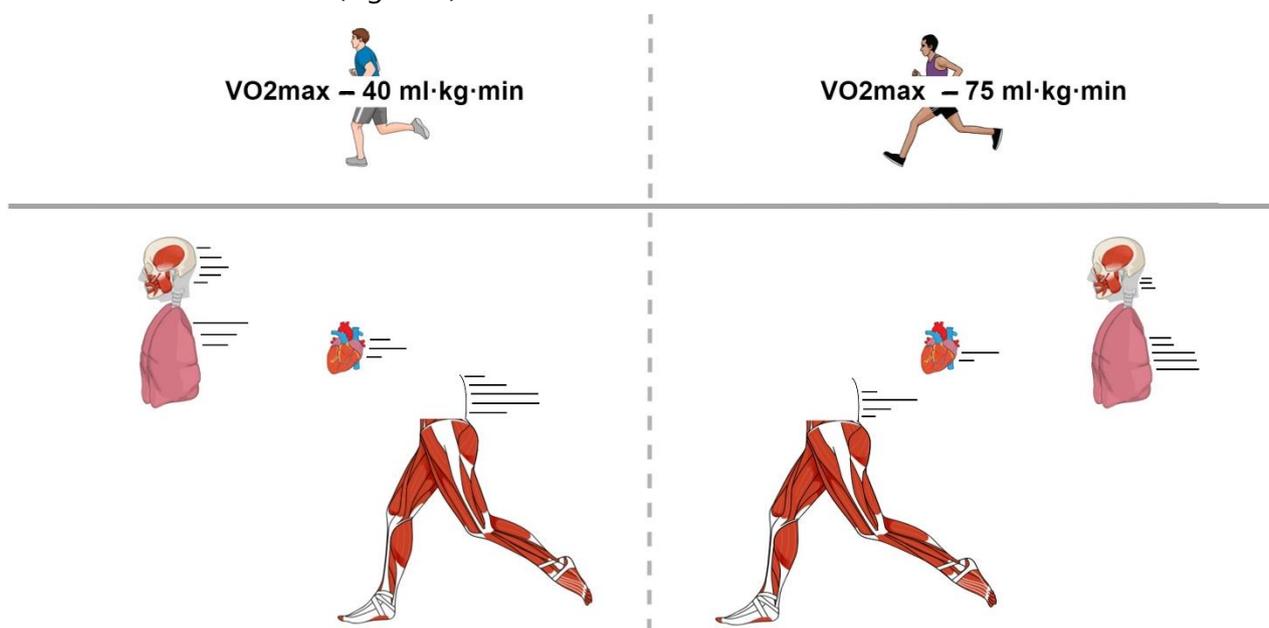
Figura 4. (A) Representación esquemática de los cambios provocados por el volumen pulmonar sobre los componentes de membrana (D_M) y sanguíneos (V_C), y sobre la capacidad de difusión pulmonar (DL_{CO}) y el coeficiente de difusión (K_{CO}). La D_M aumenta linealmente en función del aumento del volumen pulmonar desde la capacidad residual funcional (FRC) hasta la capacidad pulmonar total (TLC) debido al aumento del área disponible para el intercambio y al estrechamiento de la membrana alveolocapilar a medida que se expanden los alveolos. En cambio, la V_C será mayor con volúmenes pulmonares más bajos ya que los capilares se ven menos comprimidos cuando el alveolo se encuentra sin expandir. (B) Respecto a la DL_{CO} , con volúmenes pulmonares mayores (TLC), los efectos positivos del estrechamiento de la membrana pulmonar conducen a un aumento mayor de la DL_{CO} , a pesar de la relativa disminución del V_C . Por otro lado, el beneficio de la descompresión capilar con volúmenes pulmonares menores provoca un aumento exponencial del K_{CO} , aunque la DL_{CO} se mantendrá más baja a medida que los pulmones se desinflan. Traducido de Neder et al. (2019)

A modo de síntesis, la tasa de intercambio gaseoso pulmonar depende de los siguientes factores (Derrickson, 2018):

1. Diferencia de presión parcial de los gases: La PO_2 alveolar debe ser más alta que la PO_2 de la sangre para que el oxígeno difunda del aire alveolar a la sangre.
2. Superficie disponible para el intercambio: la superficie de intercambio en los alveolos es enorme, en un humano adulto es de alrededor de 75 m^2 .
3. Distancia de difusión: La membrana respiratoria es muy fina, de manera que la difusión se produce con rapidez.
4. Peso molecular y solubilidad de los gases: El peso molecular del O_2 es más bajo que el del CO_2 , con lo que se esperaría que su difusión fuese 1,2 veces más rápida, pero la solubilidad del CO_2 es 24 veces mayor que la del O_2 , con lo que la difusión de CO_2 es, en realidad, 20 veces más rápida.

1.5. Respuestas pulmonares al ejercicio

El entrenamiento de resistencia provoca una respuesta fisiológica de ajuste en los sistemas cardiovascular, musculoesquelético y hematológico. Sin embargo, las propiedades estructurales y funcionales de los pulmones no cambian de manera significativa en respuesta al entrenamiento. A pesar de que una mayor actividad física se relaciona estrechamente con un aumento de la actividad mecánica respiratoria, la capacidad pulmonar no aumenta de forma lineal a la capacidad física de una persona entrenada (Wagner, 2005). De esta forma, los limitantes fisiológicos de la capacidad de ejercicio, medida por el $\dot{V}O_2\text{max}$, difieren entre personas sedentarias y deportistas entrenados de élite (Figura 5).



La perspectiva pulmonar del rendimiento físico

Figura 5. En el sujeto no entrenado, la capacidad de transporte de O_2 en los pulmones está extensamente preparada en comparación con la capacidad cardiovascular, metabólica y muscular. Sin embargo, con el entrenamiento, estos tres últimos sistemas son capaces de responder al ejercicio; mientras que el sistema pulmonar no se adapta de forma significativa y pasa a ser el paso limitante del transporte de O_2 en el organismo. Basado en Dempsey (1986)

Los pulmones de una persona no entrenada están suficientemente preparados para afrontar las demandas de oxígeno requeridas durante el ejercicio ($\sim 40 \text{ mL}\cdot\text{kg}\cdot\text{min}^{-1}$). La capacidad de difusión pulmonar en reposo es ~ 2 veces mayor que la necesaria (Powell y Hopkins, 2004). Sin embargo, su capacidad de ejercicio se encuentra limitada, ya sea por el volumen sistólico máximo, la vascularización del sistema musculo esquelético o la capacidad oxidativa de las mitocondrias. A medida que ésta progresa en el entrenamiento, las funciones cardiovasculares y metabólicas se adaptan en gran medida, mientras que el sistema pulmonar, no mejora de forma significativa (Dempsey, 1986).

De esta forma, un deportista de élite puede tener una capacidad de ventilación y difusión limitada para cubrir sus necesidades de O₂ durante el ejercicio (~75 mL·kg·min⁻¹), llegando a comprometer la salud pulmonar.

Esta complejidad provoca que se desconozca si las limitaciones fisiológicas al ejercicio de alta intensidad vienen dadas por una limitación en el gasto cardiaco, en el flujo sanguíneo muscular o una limitación en la difusión del O₂ a nivel pulmonar o muscular (Saltin, Calbet y Wagner, 2006).

Todas las formas de movimiento conllevan un aumento de la utilización de oxígeno en nuestras células, con lo que la regulación cardiopulmonar toma un papel determinante en el desempeño del ejercicio físico (Bove, 2016).

Durante el ejercicio, el aumento del gasto cardiaco provoca un aumento del flujo sanguíneo hacia los pulmones, lo que produce también un incremento de la perfusión pulmonar. Así mismo, se produce un aumento de los dos principales procesos respiratorios, la ventilación y la difusión. Esto último sólo puede ocurrir en proporción al gasto cardiaco, ya que la cantidad de oxígeno que puede llevar la sangre es relativamente constante (~20,2 mL/100 mL) (Calderón, 2019).

La capacidad de difusión del O₂ aumenta de forma lineal en relación al flujo sanguíneo pulmonar y se llega a triplicar durante el ejercicio (Hsia, 2002). Un adulto sano tiene unos niveles de DLO₂ en reposo de ~30 mL O₂·min⁻¹·torr⁻¹. Durante el ejercicio de máxima intensidad puede llegar a ~100 mL O₂·min⁻¹·torr⁻¹ debido al aumento de la superficie alveolar y de la red de capilares pulmonares.

En consecuencia, durante el ejercicio hay una mayor superficie disponible para la difusión de O₂ a la sangre (Derrickson, 2018). Este factor asegura: 1) Un tiempo de tránsito de los glóbulos rojos en los capilares suficientemente largo para los propósitos de equilibrio de la sangre capilar pulmonar y los gases alveolares, 2) la distribución uniforme del flujo sanguíneo pulmonar y la expansión del área de superficie alveolocapilar disponible para el intercambio de gases y 3) la relativamente baja resistencia vascular pulmonar característica del ejercicio de alta intensidad (Dempsey, 1986).

La capacidad pulmonar normal de intercambio de gases es tan extensa que, en sujetos no entrenados, excede las capacidades de otros procesos limitantes en el transporte de O₂, tales como la entrega cardiovascular y la extracción y utilización en los tejidos. En estos individuos, una fracción de las reservas microvasculares alveolares para el intercambio gaseoso pulmonar permanecen inexploradas incluso durante el ejercicio al $\dot{V}O_{2max}$.

Sólo los deportistas de elite, ya sean humanos (Dempsey, 1986) o caballos de carreras (Wagner *et al.*, 1989), que alcanzan niveles excepcionalmente altos de ventilación alveolar y perfusión, agotan las reservas microvasculares pulmonares durante el ejercicio a intensidad máxima, donde la eficiencia de la difusión de O₂ alveolar se convierte en un limitante, llevando al desarrollo de una hipoxemia arterial inducida por el ejercicio (Hsia *et al.*, 2016).

La ventilación también aumenta de forma considerable durante el ejercicio en relación con la intensidad. Durante el ejercicio de intensidad moderada se produce un aumento lineal del volumen corriente y de la frecuencia respiratoria. Más adelante, si el ejercicio aumenta de intensidad superando el *Máximo Estado Estable de Lactato (MLSS)*⁷, se produce un aumento desproporcional de la frecuencia respiratoria (Derrickson, 2018; Calderón, 2019).

En términos generales, Wagner (2005) narra de forma muy apropiada cómo funciona la conductancia del O₂ en el organismo: durante la inspiración, el O₂ del aire es entregado al espacio gaseoso alveolar por el proceso de ventilación. Entonces, se produce el transporte de O₂ a los capilares alveolares mediante la difusión a través de la barrera hematogaseosa. La sangre, lleva la mayor parte del O₂ ligado a la Hb hacia todos los tejidos del cuerpo. El corazón, mediante su bombeo, y el sistema vascular llevan la sangre hacia los tejidos distribuyendo de forma apropiada según sus necesidades. Sin embargo, es importante recordar que no todo el O₂ inspirado por el aire llega a los tejidos musculares. Dentro del transporte de O₂ en el organismo existe un sistema integrado en serie que incluye los pulmones, el corazón, la sangre y la musculatura, con ciertos pasos limitantes (Figura 6). Además, una regulación adicional por parte del sistema nervioso central, los riñones, la piel, y el intestino puede afectar a la cantidad de O₂ que fluye por el sistema de transporte, principalmente, alterando el volumen sanguíneo, la distribución del flujo sanguíneo y la temperatura.

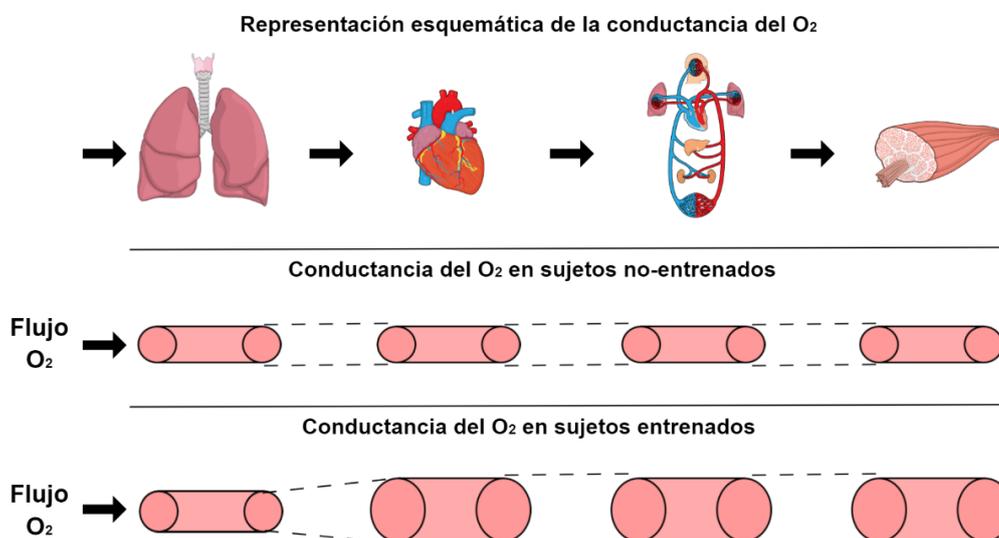


Figura 6. Diagrama conceptual que muestra la conductancia del O₂ desde que es inhalado por los pulmones hasta los músculos dentro de un sistema en serie, en el cual, la conductancia de cada componente se indica por el diámetro de cada "tubo". La figura muestra que el entrenamiento mejora significativamente la conductancia de cada componente del transporte de O₂, a excepción de los pulmones. Basada en Wagner (2005).

⁷ Concentración de lactato que puede ser sostenida sin una acumulación continua a lo largo del tiempo de ejercicio, mediante un equilibrio entre su producción y su aclaramiento.

En sujetos no entrenados, la difusión alveolar no limita normalmente el consumo de O_2 ni contribuye a un aumento de la $AaDO_2$ de reposo a ejercicio. Esto es debido a una estructura pulmonar adecuada compuesta por un extenso interfaz aire-tejido-sangre, una red de capilares densa y una barrera tejido-sanguínea estrecha. Sin embargo, la difusión pulmonar puede verse limitada ante condiciones extremas como el ejercicio de alta intensidad en deportistas de élite (con necesidades de consumo de O_2 muy elevadas), o ante la exposición a hipoxia severa, (en presencia de una tensión de O_2 alveolar reducida) llegando a disminuir la $Sc'O_2$, conduciendo a una hipoxemia arterial inducida por el ejercicio (EIAH) (Dominelli y Sheel, 2019; Dempsey, La Gerche y Hull, 2020).

La EIAH tiene varias posibles causas, sobre las que destacan la heterogeneidad de la relación \dot{V}_a/\dot{Q} y la limitación de la difusión (Hopkins *et al.*, 1994). Durante el ejercicio de intensidad superior al MLSS, se produce un mayor desequilibrio \dot{V}_a/\dot{Q} . Aquí, el cociente respiratorio (RER), basado en el volumen de CO_2 / volumen de O_2 ($\dot{V}CO_2/\dot{V}O_2$), supera 1,00 pudiendo llegar a valores de 1,20-1,30. La relación \dot{V}_a/\dot{Q} aumenta provocando un desajuste de la ventilación relativo a la perfusión. En este contexto, la insuficiencia del ventrículo derecho para bombear sangre a la red capilar pulmonar provoca una falta de adecuación del gasto cardiaco durante los esfuerzos máximos. Además, una de las consecuencias del aumento del \dot{Q} durante el ejercicio es que el tiempo de tránsito de la sangre por los capilares pulmonares disminuye considerablemente, pudiendo ser también insuficiente para que se produzca un intercambio de gases eficaz (Calderón, 2019). En deportistas de élite la heterogeneidad \dot{V}_a/\dot{Q} puede ser responsable de hasta el 60% de la $AaDO_2$, que puede llegar a ser tan grande como 40 Torr (Powell and Hopkins, 2004).

La presencia de una EIAH durante ejercicio de alta intensidad (Dominelli y Sheel, 2019) y la ausencia de compensación mediante la hiperventilación en los deportistas entrenados demuestran que los pulmones no se adaptan adecuadamente a las demandas metabólicas del ejercicio (Dempsey, 1986).

A pesar de que Wagner *et al.* (1989) han descrito que la limitación de la difusión es la principal causante de la hipoxemia, en natación, el principal deporte a estudiar en esta tesis doctoral, se podría asumir que la limitación de la ventilación es también un factor muy relevante, debido a la limitación de la frecuencia respiratoria. En este deporte, la mecánica respiratoria y especialmente el patrón ventilatorio, se tiene que acoplar a la mecánica de brazada, normalmente con ciclos de dos, tres o cuatro brazadas por ciclo respiratorio.

El resultado conjunto de esta combinación de hipoventilación relativa y desequilibrio \dot{V}_a/\dot{Q} podría ser la aparición de un edema intersticial transitorio (Calderón, 2019), una hipótesis ya descrita en algunos deportistas de resistencia (Bates, Farrell y Eldridge, 2011; Hohmann, Glatt y Tetsworth, 2018) cuya repercusión clínica a largo plazo es una incógnita (Calderón, 2019).

1.5.1 Cambios en la DL_{CO} durante la natación – ejercicio e inmersión

Una cuestión relativa, propuesta por el Profesor Bengt Saltin y sus colaboradores, es si el cuerpo humano está realmente adaptado a la locomoción no-podal tal como la natación, el remo o el esquí de montaña. En términos de control motor, la respuesta es obviamente sí, ya que la mayoría de la gente puede fácilmente aprender cómo realizar estas actividades. Sin embargo, ¿cómo de bien cubiertas están las demandas metabólicas en los músculos?, y ¿son los órganos de apoyo (ej. los pulmones y el sistema cardiovascular) capaces de proveer a estos músculos de sangre y oxígeno de forma óptima mientras mantienen la presión sanguínea y la homeostasis del entorno muscular? (Holmberg 2015).

1.5.1.1. La natación

La natación es un tipo de actividad física que consiste en el desplazamiento locomotor sobre la superficie del medio acuático, además de ser un tipo de ejercicio que proporciona importantes beneficios para la salud (Lahart y Metsios, 2017).

Los nadadores tienen pulmones más grandes y mejor capacidad de difusión pulmonar que otros deportistas y que la población general (Armour, Donnelly y Bye, 1993; Mickleborough *et al.*, 2008; Burtch *et al.*, 2017; Rosser-Stanford *et al.*, 2019). Esto provoca un aumento del área disponible para el intercambio de gases y mejora la flotación en el agua, disminuyendo la resistencia al avance (Clanton *et al.*, 1987).

La mecánica respiratoria en natación es compleja, dónde se combina una fase de inspiración forzada con la cabeza fuera del agua con una fase de exhalación prolongada con la cabeza dentro del agua. Por tanto, los nadadores deben establecer un patrón de respiración controlado, que se ha de coordinar con la mecánica de brazada (Mickleborough *et al.*, 2008) y el ritmo de nado. Como la corteza cerebral tiene conexiones con el centro respiratorio, podemos modificar de forma voluntaria nuestro patrón respiratorio (Derrickson, 2018).

Durante la natación se produce una respiración con presión negativa (NPB), dónde el esfuerzo respiratorio (*inspiratory work*) es mayor debido a que la presión de las vías aéreas es menor que la presión hidrostática que rodea el tórax y el abdomen (Castagna *et al.*, 2018), lo que aumenta la diferencia de presión hidrostática transmural entre el lumen de los capilares pulmonares y el fluido intersticial en los haces (*bundles*) bronquiales y alveolares.

Durante ejercicio incremental, la DL_{CO} aumenta de forma lineal en relación con el gasto energético. Sin embargo, después del ejercicio *en el medio terrestre*, como la carrera o el ciclismo, se ha descrito una reducción de la DL_{CO} (Sheel *et al.*, 1998; McKenzie *et al.*, 1999; Johns *et al.*, 2004; Baldi *et al.*, 2014). Los mecanismos detrás de esta reducción no están completamente descritos, pero las dos principales causas parecen ser la redistribución de la sangre desde la circulación central hacia la periferia (Hanel *et al.*, 1997) y el desarrollo de un edema pulmonar inducido por el ejercicio (Johns *et al.*, 2004).

Aquí se sustenta una importante justificación de esta tesis doctoral. A pesar de la disminución aguda de la DL_{CO} después del ejercicio en otros deportes y los factores inherentes de estrés respiratorio en la natación, hasta el momento no se han estudiado posibles cambios agudos de la DL_{CO} en nadadores. Posiblemente la dificultad de disponer de un laboratorio con los medios suficientes para estudiar la difusión pulmonar y una piscina en la que entrenen nadadores de cierto nivel han dificultado las posibilidades de llevar a cabo esta investigación.

1.5.1.2. La natación artística

La natación artística es un deporte altamente exigente que combina natación, habilidades artísticas, potencia y flexibilidad. Sus rutinas requieren movimientos coordinados y precisos encima y debajo de la superficie acuática, combinando periodos de apnea con la cabeza dentro del agua con periodos de no-apnea con la cabeza fuera del agua. Las rutinas competitivas pueden durar 3-4 minutos y las nadadoras artísticas se pasan un 50-65% del tiempo total con la cabeza bajo el agua (Davies, Donaldson y Joels, 1995; Alentejano, Marshall y Bell, 2008).

El cese de la respiración es una condición antinatural e incómoda para el ser humano, aun a pesar de que ciertos individuos son capaces de mantener una apnea estática de 11 minutos en piscina y 214 m de desplazamiento en apnea dinámica (Fitz-Clarke, 2018). El ejercicio y las apneas ejercen un control opuesto de las demandas fisiológicas requeridas, incluyendo la frecuencia cardiaca y el flujo sanguíneo a los músculos (Fitz-Clarke, 2018). La inmersión acuática del cuerpo provoca una respuesta fisiológica conocida como respuesta de inmersión (*diving response*) (Schagatay *et al.*, 2000) que, en el caso de las nadadoras artísticas, produce un conflicto de ajuste fisiológico entre el ejercicio de alta intensidad, la inmersión y las apneas.

La presión que el medio acuático transmite hacia los fluidos y tejidos corporales (presión hidrostática) aumenta y altera las propias presiones internas dentro del organismo. La carga transmural que se produce cambia la redistribución del flujo sanguíneo y altera las presiones y volúmenes en el tórax y abdomen (Fitz-Clarke, 2018).

A nivel del sistema nervioso autónomo, la inmersión induce cambios mediados por una respuesta de parasimpática vagal principalmente a nivel cardiovascular y respiratorio (Ferretti y Costa, 2003). Esta respuesta incluye una bradicardia, una vasoconstricción periférica y una contracción esplénica que mejoran la eficiencia del consumo de oxígeno en los órganos vitales (Fitz-Clarke, 2018). En combinación con la presión hidrostática del agua, se produce una redistribución del flujo sanguíneo periférico hacia la circulación central, acompañada por una vasoconstricción periférica, un aumento de la presión arterial y una disminución del gasto cardiaco (Ferretti y Costa, 2003). Además, la inmersión reduce el volumen pulmonar mediante dos efectos inducidos por la presión hidrostática: la compresión hacia dentro y el shift sanguíneo hacia los órganos centrales que dilata la vascularización torácica (Fitz-Clarke, 2018). Esto se transforma en una

reducción de la capacidad vital (VC) y la TLC, y en el ya mencionado aumento de la presión arterial pulmonar.

Las nadadoras de natación artística pueden mantener la respiración durante más tiempo y tienen mayor capacidad pulmonar que las personas no entrenadas (Bjurstrom y Schoene, 1987; Alentejano, Marshall y Bell, 2010). Los periodos repetidos de apneas también provocan una respuesta de conservación del O₂, protegiendo el cerebro, a expensas de la perfusión de oxígeno en el sistema muscular. De esta forma, el sistema muscular/locomotor depende en mayor medida de vías anaeróbicas de producción de energía. Las apneas subacuáticas provocan también un aumento de la producción de lactato hasta ~13 mmol·L⁻¹ durante los entrenamientos y las competiciones (Rodríguez-Zamora *et al.*, 2012).

1.5.2. Cambios en la difusión pulmonar con la altitud – ejercicio e hipoxia

El entrenamiento en altura moderada (1.800-2.400 m) se utiliza frecuentemente entre los entrenadores de deportes de resistencia para mejorar el rendimiento a nivel del mar (Lundby y Robach, 2016).

La hipoxia se asocia con una hipertrofia de los órganos involucrados en el intercambio gaseoso a lo largo de diferentes modelos animales (Hsia *et al.*, 2016). Los cambios en la PaO₂, específicamente la hipoxia, también influyen en el control de la respiración provocando un aumento de la ventilación. Sujetos nativos en alta altitud poseen una capacidad vital mayor y un volumen torácico superior a los individuos nativos a baja altitud (DeGraff *et al.*, 1970). Niños nativos en el Tíbet muestran una saturación arterial superior que los niños cuyas madres han migrado a alta altitud dos años previamente. La exposición en altura puede resultar en mejoras estructurales o fisiológicas, tales como un aumento reversible en la adaptabilidad mecánica (*compliance*) respiratoria, la presión microvascular, el volumen sanguíneo y el hematocrito, y un aumento estructural en el volumen pulmonar y en la DL_{CO} de individuos que viven en altitud (Hsia *et al.*, 2016).

Mientras que se ha descrito que los nativos en altura tienen una mejor capacidad de difusión pulmonar (Dempsey *et al.*, 1971), se desconoce si las exposiciones a la hipoxia moderada de las concentraciones en altura que utilizan los entrenadores de resistencia (~2-4 semanas) provocan algún cambio en la capacidad de difusión pulmonar de deportistas que viven normalmente a nivel del mar. Un incremento de la capacidad de difusión pulmonar después de una exposición a la altura sería sin duda una adaptación favorable para los deportistas de élite, ya que les permitiría mantener una eficiencia en el intercambio de gases con un mejor gasto energético en la musculatura respiratoria (Dempsey *et al.*, 1971). Por el momento, estudios realizados en montañeros adultos muestran un patrón de respuesta de la DL_{CO} inconcluso, con mínimos cambios o con una ligera modificación, tanto aumentando como disminuyendo (Senn *et al.*, 2006; Faoro *et al.*, 2017).

1.6. Estrés pulmonar y disrupción alveolocapilar

No se ha identificado un único mecanismo responsable de la presencia de un edema pulmonar sin base cardiogénica. Sin embargo, la combinación de ciertos factores hemodinámicos, alteraciones de la integridad capilar, aumento del volumen sanguíneo y del gasto cardiaco pueden contribuir a este síndrome. Bajo diferentes condiciones de estrés, relacionadas con el ejercicio, la inmersión y la altitud, se pueden producir lesiones de estrés en el endotelio que causen la disrupción de los capilares pulmonares (Adir y Bove, 2014).

La combinación de ejercicio, inmersión acuática y periodos de apnea llevan a un estado de hipoxia e hipercapnia que pueden provocar cambios sutiles en la permeabilidad pulmonar (Drobnic *et al.*, 2018). Además, la exposición a la altitud puede sumarse como un estrés ambiental para el sistema respiratorio pulmonar aumentando así la susceptibilidad a un edema pulmonar (Figura 7).

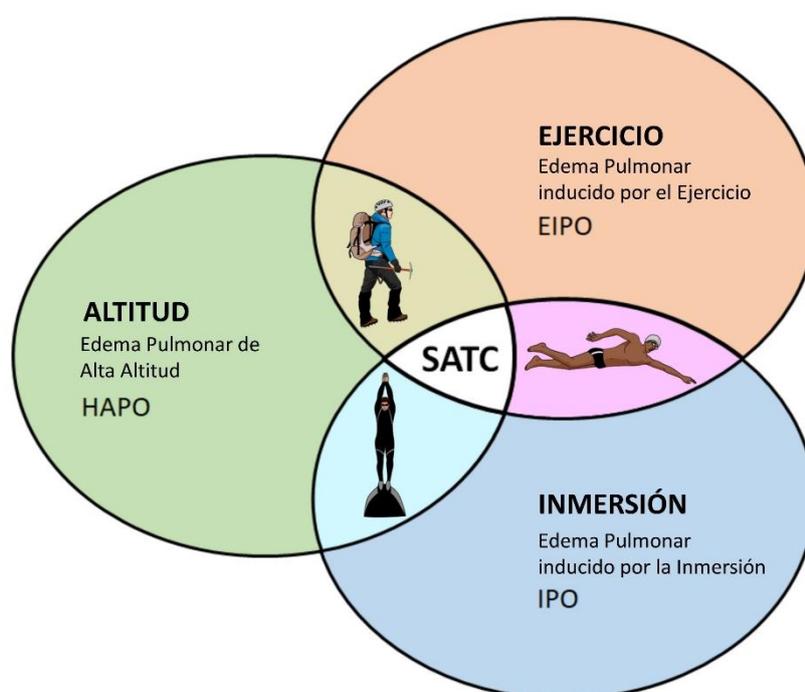


Figura 7. Representación conceptual de los estímulos externos que predisponen a un edema pulmonar inducido por condicionantes ambientales/externas en sujetos sanos. En la altitud, los alpinistas se exponen a los efectos de la vasoconstricción pulmonar hipóxica junto a un aumento del flujo sanguíneo debido al ejercicio. Los apneistas libres se exponen a los efectos simultáneos de la hipoxia, la hipercapnia y la redistribución de los fluidos de los tejidos periféricos hacia los órganos centrales debido a la inmersión. Los nadadores, por su lado, se exponen a los cambios hemodinámicos en la circulación pulmonar durante el ejercicio y al patrón de respiración intermitente y la compresión torácica debido a la inmersión. El entrenamiento de natación en altura (SATC) combina las tres formas de estrés condicional y, por tanto, podría provocar un edema subclínico pulmonar. Basado en Marabotti et al. (2017).

La prevalencia de un edema pulmonar inducido por el ejercicio (EIPO) no está claramente definida (Hopkins, 2010; Sheel y McKenzie, 2010). El ejercicio de alta intensidad podría provocar un edema intersticial a nivel del mar (Zavorsky *et al.*, 2014) debido al aumento de la presión arterial pulmonar (Hopkins, 2010) que eventualmente causa una filtración de fluido hacia el intersticio pulmonar (Spencer, Dickinson y Forbes, 2018). Consecuentemente, la capacidad de difusión medida después de un ejercicio extenuante se ha visto disminuida a nivel del mar (Manier, Moinard y Stoicheff, 1993; Caillaud *et al.*, 1995; Zavorsky y Lands, 2005). Hopkins *et al.* (1997) encontraron mayor concentración de glóbulos rojos en el lavado bronqueo alveolar (BAL) en un grupo de ciclistas de elite después de un ejercicio intenso, en comparación con sujetos normales sin ejercicio. Durante el ejercicio, se reclutan más capilares y aumenta la conductancia del O₂ en la membrana (D_M). Sin embargo, este aumento podría ser limitado por la hipoxia si algún grado de edema intersticial aparece (Calbet, Lundby y Boushel, 2016).

Además, el balance de fluido pulmonar viene determinado por una variedad de fuerzas físicas (hidrodinámicas y osmóticas) que establecen las diferencias de presión transmural por el movimiento pasivo de fluido entre la vascularización, el intersticio y el espacio alveolar. Adicionalmente, los mecanismos activos de la secreción y la reabsorción del fluido epitelial alveolar contribuyen al estado final de hidratación del intersticio y al volumen de fluido en el alveolo (Swenson y Bärtzsch, 2012).

La natación

A diferencia del sistema muscular y el sistema cardiovascular, las complicaciones del sistema respiratorio asociadas al ejercicio en deportistas de alto nivel ha sido muy poco estudiada (Nikolaidis y Knechtel, 2017).

El edema pulmonar inducido por la natación (SIPO) ha sido descrito en los últimos años como una lesión pulmonar relacionada con la natación (Hohmann, Glatt y Tetsworth, 2018; Smith *et al.*, 2018). Se trata de un síndrome que se presenta durante un ejercicio de natación extenuante y de larga distancia, y está caracterizado por disnea, tos y hemoptisis (Kuebler, 2016).

La incidencia del SIPO en nadadores es del 1,1-1,8%, según un reciente meta-análisis (Kumar y Thompson, 2019), aunque es posible que sólo los casos más graves hayan sido descritos en la literatura y, por tanto, que no haya conocimiento de una fracción de casos subclínicos debido a la falta de síntomas en los nadadores o por una dificultad de evaluar la posible presencia de un edema pulmonar subclínico en las piscinas.

Su fisiopatología no está bien definida debido a la condición esporádica del síndrome y su dificultad para replicarla bajo condiciones experimentales. Parece estar relacionada con una disrupción de la barrera alveolo-capilar bajo condiciones de alto flujo en los capilares pulmonares y alta presión arterial pulmonar (Shupak *et al.*, 2000) que eventualmente provoca un aumento de la permeabilidad, produciendo así una filtración de fluido en el espacio intersticial pulmonar que provoca un edema pulmonar (Caillaud *et al.*, 1995; Hohmann, Glatt y Tetsworth, 2018; Spencer, Dickinson y Forbes, 2018).

Algunos factores asociados a la natación podrían ser también de riesgo. La posición horizontal de locomoción propia de la natación provoca una acumulación adicional de la circulación central (*central pooling*) en comparación con la que ocurre propiamente con la inmersión⁸. Como resultado, se produce una congestión de la circulación central y un aumento en la precarga cardiaca (Moon *et al.*, 2016). Esto, en combinación con un aumento del gasto cardiaco por el ejercicio de alta intensidad, produce un considerable aumento de la presión arterial pulmonar (PAP). Este aumento de la presión hidrostática interna resulta en un edema alveolar y en la rotura de la barrera alveolocapilar (West, 2000). De la misma forma, la sobrehidratación durante la natación en aguas abiertas podría exacerbar también el *central venous pooling* debido a un aumento del volumen plasmático circulante (Weiler-Ravell *et al.*, 1995).

Como se ha descrito en la sección anterior, el esfuerzo para respirar también es mayor en deportes acuáticos que en deportes terrestres debido a la presión hidrostática ejercida por el medio acuático y la consiguiente PNB (Castagna *et al.*, 2018). En cambio, un factor favorable de la natación es que produce menos resistencia en las vías respiratorias que otros tipos de vigorosa actividad física debido a su ambiente húmedo y cálido (Goodman 2008).

La natación artística

Las nadadoras de natación sincronizada comparten algunos factores de riesgo propios de la inmersión acuática, y combinan en gran medida las demandas del deporte de la natación en línea (inmersión acuática y ejercicio de alta intensidad) y del buceo libre (inmersión acuática y apneas *prolongadas*).

A pesar de que no hay evidencias directas de un SIPO o IPO en nadadoras artísticas, se ha descrito que la exposición a apnea libre dinámica en buceadores aumenta los cometas pulmonares de ultrasonido (ULCs), un marcador de la presencia de edema pulmonar (Lambrechts *et al.*, 2011). Mientras que la inmersión acuática en reposo no parece provocar edema pulmonar en buceadores con escafandra autónoma (SCUBA), la combinación de inmersión acuática, ejercicio y respiración con presión negativa (NPB) si lo provoca (Castagna *et al.*, 2018). La causa principal parece ser que la práctica de ejercicio con una presión negativa de respiración aumenta la carga del ventrículo derecho, provocando así un desequilibrio del corazón derecho hacia el izquierdo y aumentando el ratio de acumulación de fluido en el intersticio pulmonar cuando el esfuerzo respiratorio es alto (Castagna *et al.*, 2018). Este tipo de edemas se produce generalmente en individuos con comorbilidades cardiacas o pulmonares, pero ha sido también descrito en deportistas altamente entrenados (Moon, 2019).

Durante la práctica de natación artística también se produce un conflicto en el sistema nervioso autónomo. Mientras que el ejercicio de máxima intensidad (~3-4 minutos) de sus rutinas provoca un incremento del gasto cardiaco y una estimulación simpática, la

⁸ Durante natación en aguas abiertas, esta respuesta fisiológica se vería acentuada por la vasoconstricción periférica asociada a la exposición a agua fría o a la compresión externa de un neopreno ajustado (Smith *et al.*, 2018).

inmersión acuática provoca la respuesta de inmersión (*diving response*) con la consecuente redistribución de los fluidos corporales hacia los órganos centrales y una respuesta parasimpática de bradicardia que trata de disminuir la frecuencia cardíaca (Ferretti y Costa, 2003). Esta situación puede provocar un desajuste fisiológico que podría estar involucrado en el desarrollo del edema pulmonar subclínico durante el entrenamiento de natación o natación artística.

Por último, en deportes de apneas, la \dot{V}_a/\dot{Q} se desequilibra debido a la baja frecuencia respiratoria inherente de las inmersiones faciales repetidas. En estos casos, la perfusión supera a la ventilación y la concentración de CO₂ en los pulmones aumenta, mientras que la concentración de O₂ disminuye. La alta concentración de CO₂ provoca una broncodilatación y la baja concentración de O₂ una vasoconstricción⁹ para intentar equilibrar la ventilación-perfusión (Derrickson, 2018).

La altitud

La combinación de hipoxia y ejercicio supone un estímulo estresante para la respiración que puede verse sobrepasada en ciertas condiciones, según la dosis de ejercicio y altitud geográfica a la que se exponga al organismo. Como ya se ha descrito, la adaptación de los pulmones al ejercicio es limitada, por lo que su capacidad de respuesta puede verse afectada si al ejercicio se le añade la exposición a ciertas condiciones ambientales en las que se sobrepase la capacidad pulmonar y se comprometa la homeostasis (Dempsey, 1986).

Al igual que sucede con el SIPO, la verdadera incidencia del edema pulmonar de alta montaña (HAPO) es desconocida, ya que algunos casos subclínicos pueden no llegar a ser descritos en la literatura científica. Se ha sugerido que la incidencia ante la exposición a una altura entre 4.000 y 5.000 m puede ser tan alta como el 50% a 75%, condición que se podría resolver espontáneamente si no se continua aumentando la altitud (Cremona *et al.*, 2002). Sin embargo, la utilización de medidas indirectas, tales como espirometría, arterial oxigenación arterial o el *closing volume*, cuestionan la veracidad de esta alta incidencia a esas altitudes (Swenson y Bärtsch, 2012). Además, Dehnert *et al.* (2010) encontraron una incidencia mínima de edema pulmonar en una muestra de 34 montañeros a 4559 m en el que se evaluó el edema pulmonar con radiografía torácica, uno de los métodos directos más fiables.

Tanto HAPO como SIPO parecen compartir el aumento de la PAP y la heterogeneidad del flujo sanguíneo en los pulmones como causas principales de la susceptibilidad al edema pulmonar (Lindholm *et al.*, 2018), causando así una permeabilidad microvascular alterada (Lindholm y Lundgren, 2009; Moon *et al.*, 2016).

⁹ Obsérvese que la respuesta de la circulación pulmonar difiere de la circulación sistémica. Ante una baja concentración de O₂, en la circulación sistémica los vasos sanguíneos se *dilatan* para tratar que el oxígeno llegue a todos los tejidos. Sin embargo, en la circulación pulmonar los vasos sanguíneos se *contraen* para garantizar que la sangre evite los alveolos escasamente ventilados y fluya hacia las regiones mejor ventiladas en dónde se pueda realizar una difusión de los gases más eficiente (Derrickson, 2018).

Se cree que la aparición de HAPO resulta de una vasoconstricción pulmonar hipóxica (HPV) regional exagerada y no uniforme que, junto al aumento de la PAP, produce un fallo de estrés capilar heterogéneo (West, 2000) y un llenado alveolar en las áreas de vasoconstricción más débil (Swenson y Bärtzsch, 2012). Una reducida disponibilidad de óxido nítrico y un aumento de la endotelina en hipoxia son los principales determinantes de la HPV excesiva en los individuos más susceptibles a HAPO. Otras diferencias interindividuales dependientes de la hipoxia en el control ventilatorio, la activación del sistema nervioso simpático, la función endotelial y la reabsorción de fluido activo en el epitelio alveolar posiblemente contribuyen adicionalmente a la susceptibilidad de HAPO (Swenson y Bärtzsch, 2012).

A pesar de que la interrupción de la barrera alveolocapilar está descrita bajo estas condiciones extremas (*hipoxia, inmersión y ejercicio*), existe la necesidad de valorar si la exposición a la altitud junto con la práctica de natación puede limitar la capacidad de respuesta del sistema respiratorio y provocar una limitación del intercambio de gases. Si, por ejemplo, una exposición a altitud moderada, tal como las que los nadadores suelen tolerar en sus concentraciones en altura, pueden provocar el mismo desajuste en el intercambio de gases alveolocapilar. O, si la exposición de alta estancias agudas de 30-120 minutos en una cámara hipobárica simulando hipoxia severa, junto con ejercicio, provoca una disminución de la capacidad de difusión pulmonar. Como ya se ha descrito, el ejercicio de alta intensidad podría provocar un edema intersticial a nivel del mar (Zavorsky *et al.*, 2014; Hohmann, Glatt y Tetsworth, 2018), lo que podría suponer un riesgo adicional durante las rutinas de entrenamiento en nadadores de élite.

2. Objetivos

La siguiente tesis doctoral tiene como objetivo principal estudiar la respuesta de la difusión pulmonar en la barrera alveolocapilar durante diferentes condiciones extremas relacionados con el entrenamiento de natación y el ejercicio en altitud.

De esta forma, se describirán los siguientes objetivos específicos:

1. Evaluar posibles cambios en la difusión pulmonar (DL_{CO} y K_{CO}) y otros parámetros respiratorios (VA , TLC , VC_{IN} y RV) durante el entrenamiento (pre- vs. post-) en natación y natación artística, además de valorar su posible relevancia clínica.
 - Describir los parámetros de capacidad pulmonar y de difusión en deportistas acuáticos.
2. Valorar el impacto de una concentración de entrenamiento en altitud a 1.850 m en los parámetros de capacidad pulmonar y difusión de un grupo de nadadores de elite.
 - Evaluar posibles cambios en la difusión pulmonar después de una sesión de ciclismo a intensidad moderada a 3.000 m de hipoxia normobárica.
3. Comparar la respuesta de difusión pulmonar en un grupo de nadadores de elite vs. un grupo de sujetos sanos durante una exposición aguda a 4.000 m simulados de hipoxia hipobárica y después de un ejercicio de intensidad moderada a dicha altitud.

3. Informe de los directores de la tesis doctoral sobre factor de impacto de los artículos publicados

Los doctores Franchek Drobnic Martínez y Ginés Viscor Carrasco, como directores de la Tesis Doctoral presentada por Iker García Alday, hacen constar que el doctorando ha participado activamente en la elaboración de los artículos que forman esta memoria, tal como queda reflejado en el orden y la composición del conjunto de autores en cada uno de ellos. El doctorando ha jugado un papel clave en el diseño experimental, en la obtención de datos, en su tratamiento estadístico y ha participado activamente en el razonamiento de los resultados de la totalidad de los estudios que constituyen el núcleo de su tesis. También ha asumido el protagonismo en los procesos de difusión y publicación de los resultados y de las conclusiones. Es decir, en la presentación de los avances de los estudios en diversos congresos y reuniones científicas y en la redacción de los manuscritos, así como en el proceso de revisión por pares de éstos.

Los índices de impacto (IF) de las revistas en que se han aceptado, se hallan en evaluación editorial o en preparación, los artículos que conforman esta tesis son los siguientes:

Artículos publicados

1. Título de la publicación: "Interstitial Pulmonary Edema and Acetazolamide in High-Performance Sport: A Case Report"

Autores (p.o. de firma): Franchek Drobnic, Iker García-Alday, Montserrat Banquells, Montserrat Bellver

Revista: Archivos de Bronconeumología

DOI: 10.1016/j.arbr.2018.02.027

Volumen: 54 **Número:** 11 **Páginas:** 5584-85 **Año:** 2018 **ISSN:** 0300-2896
eISSN: 1579-2129

Participación del doctorando: Participación en la valoración de los datos descritos en el manuscrito. Redacción del borrador, participación en la redacción del manuscrito y su aprobación final.

I.F. (2018): 4,214 **5 years I.F.** (2018): 2,976

Rango (2018): 15/63 (Q1 – Respiratory System)

Número de citas: 1

2. Título de la publicación: "Acute changes in lung diffusing capacity after training in elite swimmers"

Autores (p.o. de firma): Iker García, Franchek Drobnic, Victoria Pons, Ginés Viscor

Revista: Archivos de Bronconeumología

DOI: 10.1016/j.arbres.2020.07.042

Volumen: XX **Número:** XX **Páginas:** XX **Año:** 2020 **ISSN:** 0300-2896 **eISSN:**1579-2129
(Electronic); 0300-2896 (Linking)

Participación del doctorando: Participación en el diseño del estudio, reclutamiento y seguimiento de los sujetos y la recogida de datos antes, y después de cada sesión de entrenamiento a lo largo de una temporada de competición. Realización de los análisis

descritos en el manuscrito. Redacción del borrador, participación en la redacción del manuscrito y su aprobación final y en la revisión por pares.

I.F. (2019): 4,957 **5 years I.F.** (2019): 3,175

Rank (2019): 11/64 (Q1 – Respiratory System)

Times cited: N/A

3. Título de la publicación: “Changes in Lung Diffusing Capacity of Elite Artistic Swimmers During Training”

Autores (p.o. de firma): Iker García, Franchek Drobnic, Victoria Pons, Ginés Viscor

Revista: International Journal of Sports Medicine

DOI: 10.1055/a-1212-1020

Volumen: XX **Número:** XX **Páginas:** XX **Año:** 2020 **ISSN:** 1557-8682

Participación del doctorando: Participación en el reclutamiento de los sujetos y en la exploración física, pruebas de esfuerzo en el laboratorio y dirección logística y recogida de muestras en el terreno. Realización de los análisis descritos en el manuscrito. Redacción del borrador, participación en la redacción del manuscrito y su aprobación final y en la revisión por pares.

I.F. (2019): 2,556 **5 years I.F.** (2019): 2,616

Rank (2019): 29/85 (Q2 – Sports Sciences)

Times cited: 0

4. Título de la publicación: “Lung Diffusion in a 14-Day Swimming Altitude Training Camp at 1850 Meters”

Autores (p.o. de firma): Iker García, Franchek Drobnic, Teresa Galera, Victoria Pons, Ginés Viscor

Revista: International Journal of Environmental Research and Public Health

DOI: 10.3390/ijerph17103501

Volumen: 17 **Número:** 10 **Páginas:** e3501 **Año:** 2020 **eISSN:** 1660-4601

Participación del doctorando: Participación en el diseño del estudio, reclutamiento y seguimiento de los sujetos antes, durante y al final del entrenamiento en altura y en la recogida de datos. Realización de los análisis descritos en el manuscrito. Redacción del borrador, participación en la redacción del manuscrito y su aprobación final y en la revisión por pares.

I.F. (2019): 2,849 **5 years I.F.** (2019): 3,127

Rango (2019): 32/170 (Q1 – Public, Environmental and Occupational Health)

Número de citas: 0

Artículos sometidos a revisión editorial

5. Título de la publicación: “Swimming exercise transiently decrease lung diffusing capacity in elite swimmers”

Autores (p.o. de firma): Iker García, Franchek Drobnic, Victoria Pons, Ginés Viscor.

Revista: Journal of Sports Medicine and Physical Fitness

DOI: N/A

Volumen: XX **Número:** XX **Páginas:** XX **Año:** XX **eISSN:** 1827-1928

Participación del doctorando: Participación en el diseño del estudio, reclutamiento y seguimiento de los sujetos y la recogida de datos de función pulmonar según los procedimientos descritos en el manuscrito. Redacción del borrador, participación en la redacción del manuscrito y su aprobación final y en la revisión por pares.

I.F. (2019): 1,432

5 years I.F. (2019): 1,451

Rango (2019): 66/85 (Q4 – Sport Sciences)

Número de citas: N/A

6. Título de la publicación: “Severe hypoxic exercise does not impair lung diffusion in elite swimmers”

Autores (p.o. de firma): Iker García, Franchek Drobnic, Casimiro Javierre, Victoria Pons, Ginés Viscor.

Revista: High Altitude Medicine and Biology

DOI: N/A

Volumen: XX **Número:** XX **Páginas:** XX **Año:** XX **eISSN:** 1557-8682

Participación del doctorando: Participación en el diseño del estudio, reclutamiento y seguimiento de los sujetos y la recogida de datos en la cámara hipobárica. Realización de los análisis descritos en el manuscrito. Redacción del borrador, participación en la redacción del manuscrito y su aprobación final y en la revisión por pares.

I.F. (2019): 1,430

5 years I.F. (2019): 1,751

Rango (2019): 144/193 (Q3 – Public, Environmental and Occupational Health); 67/85 (Q4 – Sport Sciences)

Número de citas: N/A

7. Título de la publicación: “Lung diffusing response to exercise at sea level and high-altitude”

Autores (p.o. de firma): Iker García, Franchek Drobnic, Yinkiria Cheng, Casimiro Javierre, Victoria Pons, Ginés Viscor.

Revista: BMC Sports Science, Medicine and Rehabilitation

DOI: N/A

Volumen: XX **Número:** XX **Páginas:** XX **Año:** XX **eISSN:** 2052-1847

Participación del doctorando: Participación en el diseño del estudio, reclutamiento y seguimiento de los sujetos y la recogida de datos de función pulmonar según los procedimientos descritos en el manuscrito. Redacción del borrador, participación en la redacción del manuscrito y su aprobación final y en la revisión por pares.

I.F. (2019): 1,979

5 years I.F. (2019): N/A

Rango (2019): 21/68 (Q2 – Rehabilitation); 43/85 (Q3 – Sport Sciences)

Número de citas: N/A

8. Título de la publicación: "Capacidad pulmonar y difusión alveolar de gases en deportistas acuáticos: Implicaciones en el rendimiento y la salud"

Autores (p.o. de firma): Iker García, Franchek Drobnic, Beatriz Arrillaga, Victoria Pons, Ginés Viscor.

Revista: Apunts Sports Medicine

DOI: N/A

Volumen: XX **Número:** XX **Páginas:** XX **Año:** XX **ISSN:** 2666-5069

Participación del doctorando: Participación en el diseño del estudio, reclutamiento y seguimiento de los sujetos y la recogida de datos de función pulmonar según los procedimientos descritos en el manuscrito. Redacción del borrador, participación en la redacción del manuscrito y su aprobación final y en la revisión por pares.

I.F. (2019): sin datos

5 years I.F. (2019): sin datos

Rango (2019): sin datos

Número de citas: N/A

Otras publicaciones relacionadas colateralmente con la tesis doctoral pero que no forman parte de ella son las siguientes:

1. Título de la publicación: "A pilot study on the efficacy of a rational combination of artichoke and ginger extracts with simethicone in the treatment of gastrointestinal symptoms in endurance athletes"

Autores (p.o. de firma): Franchek Drobnic, Sergi Fonts, Iker García-Alday, Giovanna Petrangolini, Antonella Riva, Elisabetta Frattini, Pietro Allegrini, Stefano Togni, Jacopo Vitale

Revista: Minerva Gastroenterologica e Dietologica

DOI: 10.23736/S1121-421X.20.02664-1

Volumen: XX Número: XX Páginas: XX Año: 2020 ISSN: 1121-421X (Print); 1827-1642 (Electronic)

Participación del doctorando: Participación en el reclutamiento de los sujetos y en la exploración física y recogida de datos. Participación en la redacción del manuscrito y su aprobación final y en la revisión por pares.

I.F. (2019): sin datos **5 years I.F. (2019):** sin datos

Rango (2019): sin datos

Número de citas: 0

Otros artículos relacionados colateralmente con la tesis sometidos a revisión editorial:

2. Título de la publicación: "Stroking rates of open water swimmers during the 2019 FINA World Swimming Championships"

Autores (p.o. de firma): Luis Rodriguez, Santiago Veiga, Iker García, Jose María González-Ravé

Revista: International Journal of Performance Analysis in Sport

DOI: N/A

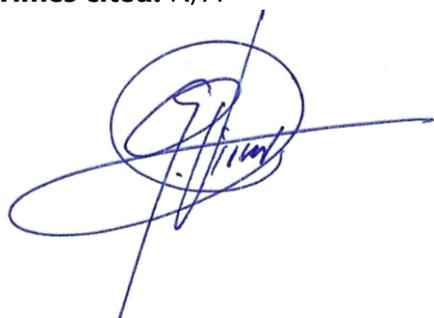
Volumen: XX **Número:** XX **Páginas:** XX **Año:** 2020 **ISSN:** 2474-8668 **eISSN:** 1474-8185

Participación del doctorando: Participación en la redacción del manuscrito y su aprobación final y en la revisión por pares.

I.F. (2019): 1,518 **5 years I.F. (2019):** 1,707

Rank (2019): 60/85 (Q3 – Sport Sciences)

Times cited: N/A



Dr Ginés Viscor Carrasco



Dr. Franchek Drobnic Martínez

Directores de la tesis doctoral

4. Artículos publicados

Artículo I. Edema pulmonar intersticial en el deporte de alta competición y acetazolamida: a propósito de un caso



6. Rodríguez-Roisin R, Bartolome SD, Huchon G, Krowka MJ. Inflammatory bowel diseases, chronic liver diseases and the lung. *Eur Respir J*. 2016;47: 638-50.
7. Martínez G, Barbera J, Navasa M, Roca J, Visa J, Rodríguez-Roisin R. Hepatopulmonary syndrome associated with cardiorespiratory disease. *J Hepatol*. 1999;30:882-9.
8. Tercé G, Stervino-Wemeau L, Leroy S, Hachulla-Lemaire AI, Wallaert B. Hepatopulmonary syndrome and diffuse interstitial lung disease. *Rev Mal Respir*. 2010;27:1114-8.
9. Gupta S, Castel H, Rao RV, Picard M, Lilly L, Faughnan ME, et al. Improved survival after liver transplantation in patients with hepatopulmonary syndrome. *Am J Transpl*. 2010;10:354-63.
10. Shahangian S, Shino MY, Barjaktarevic I, Susanto I, Belperio JA, Fishbein MC, et al. Interstitial lung disease in patients with hepatopulmonary syndrome: A case series and new observations. *Lang*. 2014;192: 421-7.
11. Swanson KL, Wiesner RH, Krowka MJ. Natural history of hepatopulmonary syndrome: Impact of liver transplantation. *Hepatology*. 2005;41: 1122-9.
12. Gorgy AI, Jonassaint NL, Stanley SE, Koteish A, DeZern AE, Walter JE, et al. Hepatopulmonary syndrome is a frequent cause of dyspnea in the short telomere disorders. *Chest*. 2015;148:1019-26.

Laura Rodríguez-Pons², Marisol Prats^{2,b}, Ignasi Guasch-Arriaga^{1,c} y Karina Portillo^{2,b,d,*}

² *Servet de Pneumologia, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España*

^b *Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España*

^c *Servet de Radiodiagnòstic, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España*

^d *Barcelona Research Network (BRN), Barcelona, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: karisoe@yahoo.es (K. Portillo).

<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2018.02.016>
0300-2896

© 2018 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Edema pulmonar intersticial en el deporte de alta competición y acetazolamida: a propósito de un caso



Interstitial Pulmonary Edema and Acetazolamide in High-Performance Sport: A Case Report

Estimado Director:

El edema pulmonar intersticial es un trastorno de la función pulmonar que limita la capacidad de difusión. Se ha descrito en deportistas que realizan ejercicios de alta intensidad y duración, en los que se produce una alteración de la barrera alveolocapilar^{1,2}, en especial buceadores³, triatletas, nadadores de diversas especialidades⁴ y montañeros⁵, y está muy bien descrito en los caballos de carreras⁶. Su prevalencia en el deporte es desconocida, aunque con toda probabilidad está infravalorada. Por su característica aparición en los diferentes deportes acuáticos se ha consolidado el concepto de edema pulmonar del nadador o *swimming-induced pulmonary edema* (SIPE)⁴. Se explica por la sobrecarga del lecho capilar pulmonar debido al propio ejercicio que solicita la movilización de un elevado gasto cardíaco, por la redistribución sanguínea de ese volumen por la temperatura del agua, por la posición del tórax y, en ocasiones, por una innecesaria sobrehidratación⁷. Por otra parte, es lícito pensar que la presencia de ciertos procesos inflamatorios que modifican la permeabilidad tisular pulmonar⁸ puede facilitar la aparición del edema pulmonar en ciertas condiciones de sobresolicitación en estos deportistas.

El presente caso corresponde a una nadadora de nivel olímpico de 21 años, con asma leve intermitente en la infancia de la que en la actualidad solo precisa tratamiento preventivo para el asma de esfuerzo de forma ocasional, y que presenta una clínica discordante a pesar del tratamiento correcto de su asma. La deportista acudió por presentar sensación de disnea elevada y «diferente» a la propia de su asma, de inicio progresivo y en relación con la intensidad de ejercicio, con una limitación franca a una velocidad de nado moderada. A su vez, se acompañaba de una fatiga periférica superior a la que correspondería para el tipo de trabajo realizado y de la que se recuperaba con un breve reposo, para reaparecer cuando se repetía el mismo tipo de trabajo. La historia clínica previa y la exploración física fueron normales, sin síntomas sugestivos de infección de vías respiratorias, o una posible exposición a contaminantes ambientales o alérgenos. Se practicó espirometría basal forzada, que mostró unos valores inferiores a lo esperado en una nadadora⁹ y un patrón obstructivo con prueba broncodilatadora positiva (prueba inicial en

la tabla 1). Se inició tratamiento de base estándar con un combinado de formoterol/budesonida 9/320 µg en polvo seco, dos veces al día, administrado en agenda según la sesión de entrenamiento, es decir, primera dosis antes del entrenamiento de la mañana y segunda dosis antes del vespertino. Después de 3 meses de tratamiento la deportista presentaba los síntomas y la limitación de rendimiento en una calidad e intensidad algo inferiores pero que seguían condicionando las sesiones de trabajo. La espirometría previa y posterior a la sesión de trabajo mostró entonces valores de una cierta broncoconstricción por esfuerzo (prueba B en la tabla 1). En la auscultación después de esa sesión solo se percibió una respiración ruda y fuerte con una espiración alargada, así como una pulsioximetría que mostró valores entre el 95 y el 98%. Ante la sospecha de una posible sobrecarga del lecho vascular de edema pulmonar intersticial y ante la dificultad para hacer una valoración y seguimiento de las modificaciones de la DLCO, se practicó ecografía de parénquima pulmonar después del esfuerzo, donde se observaron las líneas b (cometas) propias del edema pulmonar¹⁰ y se evaluaron los niveles de proBNP pre/postesfuerzo (8,3 y 8,5 pg/ml, respectivamente), que se consideran dentro del rango de normalidad. Tomando en consideración que podríamos estar ante la presencia de un edema pulmonar limitante del ejercicio solicitamos permiso a la Agencia Española Antidopaje para utilizar durante un corto periodo de tiempo —una semana— un inhibidor de la anhidrasa carbónica¹¹, acetazolamida, con fin preventivo y diagnóstico, dado que la presencia de diuréticos en la muestra de orina de un control de dopaje se considera en el apartado S5 como un resultado adverso bajo el concepto de una sustancia para mejorar el rendimiento o el resultado (p.ej., perder peso para cambiar de categoría), como por su acción de enmascarante de otras sustancias prohibidas¹². Durante el periodo de espera la deportista paró el tratamiento preventivo, manteniéndose la misma sintomatología y mostrando una espirometría de mayor broncoconstricción. Se pautó acetazolamida 250 mg por vía oral en una dosis única matutina durante una semana según lo previsto, sin el tratamiento combinado preventivo. Como se observa en la prueba C de la tabla 1, al término de ese periodo los valores espirométricos postesfuerzo mostraban incluso una broncodilatación en el postentrenamiento, con total ausencia de síntomas o signos de sufrimiento respiratorio y una ecografía postejericio normal.

Con la información disponible, a falta de una medición de DLCO que sería determinante, podemos justificar la presencia de un ligero edema intersticial producido por la práctica de ejercicio en esta deportista, que se previno con la administración de acetazolamida. Este caso, por un lado, permite destacar la utilidad de la espirometría como una herramienta sencilla y práctica en el apoyo de la

Tabla 1

Espirometría basal forzada realizada antes de ir a entrenar (Pre) y a los 30 minutos después de entrenar (Post) La prueba A corresponde a la posterior a una semana tomando budesonida y formoterol, la prueba B es después de una semana sin tratamiento y la prueba C es después de una semana tomando acetazolamida

Condición	Prueba Inicial				Prueba A			Prueba B			Prueba C		
	07/03/2016				23/06/2016			30/06/2016			07/07/2016		
	Pre	Ref	(%)	Bd/(%)	Pre	Post	Cambio	Pre	Post	Cambio	Pre	Post	Cambio
FVC	3,59	4,42	81	3,89/8	4,00	3,81	-4,8%	3,97	3,69	-7,1%	3,98	4,13	3,8%
FEV1	3,08	3,63	85	3,54/14	3,44	3,31	-3,8%	3,52	3,14	-10,8%	3,48	3,58	2,9%
PEFR	4,90	7,31	102	7,25/39	6,68	5,03	-24,7%	7,29	5,38	-26,2%	6,89	6,75	-2,0%
FEF25-75%	3,50	4,09	67	4,92/34	3,74	3,6	-3,7%	4,28	3,43	-19,9%	3,94	4,39	11,4%
FEF75-85%	1,30			1,88/36	1,65	1,7	3,0%	1,55	1,3	-16,1%	1,55	1,84	18,7%

historia clínica de esta grave alteración, especialmente en la práctica de la natación en aguas abiertas¹³; por otro lado, plantea la necesidad de decidir si el paciente es tributario de una medicación que, al ser considerada dopaje positivo, precisa una solicitud de autorización terapéutica. Sabemos que la difusión pulmonar mejora con el entrenamiento¹⁴ y que es una de las diversas cualidades diferenciadoras en el rendimiento deportivo^{15,16}. Si el SIPE es un problema de adaptación puntual debido a razones fisiopatológicas asociadas o no a procesos inflamatorios o responde a una limitación funcional definitiva de algunos sujetos, debe estudiarse para cada caso de forma particular. Un tratamiento con un fin terapéutico no puede nunca tener una orientación final al rendimiento deportivo. En ese sentido, las autoridades deportivas deberán ser cautas en permitir o no la utilización de una sustancia en un deportista, según se considere su uso como preventivo de una respuesta patológica o un medio para superar una limitación al esfuerzo. Ello deberá basarse en informes y pruebas adecuadas según nuestro conocimiento de estas entidades que debemos seguir desarrollando¹⁶.

Bibliografía

- West JB. Vulnerability of pulmonary capillaries during exercise. *Exerc Sport Sci Rev.* 2004;32:24-30.
- Bove AA. Pulmonary aspects of exercise and sports. *Methodist Debaquey Cardiovasc J.* 2016;12:93-7.
- Garbella E, Catapano G, Pratali L, Pingitore A. Pulmonary edema in healthy subjects in extreme conditions. *Pulm Med.* 2011;2011:275857.
- Adir Y, Shupak A, Gil A, Peled N, Keynan Y, Domachevsky L, et al. Swimming-induced pulmonary edema: Clinical presentation and serial lung function. *Chest.* 2004;126:394-9.
- Sheel AW, MacNutt MJ, Querido JS. The pulmonary system during exercise in hypoxia and the cold. *Exp Physiol.* 2010;95:422-30.
- Sullivan S, Hinchcliff K. Update on exercise-induced pulmonary hemorrhage. *Vet Clin North Am Equine Pract.* 2015;31:187-98.
- Shupak A, Weller-Ravell D, Adir Y, Daskalovic YI, Ramon Y, Kerem D. Pulmonary oedema induced by strenuous swimming: A field study. *Respir Physiol.* 2000;121:25-31.
- Wittekindt OH. Tight junctions in pulmonary epithelia during lung inflammation. *Pflügers Arch.* 2017;469:135-47.

- Drobnic F, Galilea PA, Pons V, Riera J, Banquells M, Casan P. Valores espirométricos de referencia para los individuos practicantes de deportes acuáticos de alto nivel. *Apunts Med Sport.* 1994;31:195-200.
- Pingitore A, Garbella E, Piaggi P, Menicucci D, Frassi F, Lionetti V, et al. Early sub-clinical increase in pulmonary water content in athletes performing sustained heavy exercise at sea level: Ultrasound lung comet-tail evidence. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011;301:H2161-7.
- Nieto Estrada VH, Molano Franco D, Medina RD, Gonzalez Garay AG, Martí-Carvajal AJ, Arevalo-Rodriguez I. Interventions for preventing high altitude illness: Part 1, Commonly-used classes of drugs. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;6:CD009761.
- Prohibited List [consultado Ene 2018]. Disponible en: https://www.wada-ama.org/sites/default/files/prohibited_list_2018_en.pdf
- Drobnic F, Sala A, Labrador M, Unnikhan V, Cardona V. Enfermedad de riesgo vital en el deporte de origen respiratorio o alérgico. *Apunts Med Sport.* 2014;50:35-42.
- Tedjasaputra V, Bouwsema MM, Stickland MK. Effect of aerobic fitness on capillary blood volume and diffusing membrane capacity responses to exercise. *J Physiol.* 2016;594:4359-70.
- Miller RL, Robison E, McCloskey JB, Picken J. Pulmonary diffusing capacity as a predictor of performance in competitive swimming. *J Sports Med Phys Fitness.* 1980;20:91-6.
- The Code. [consultado 4 Oct 2017]. Disponible en: <https://www.wada-ama.org/en/what-we-do/the-code>.

Franchek Drobnic^{a,b,c,*}, Iker García-Alday^a,
Montserrat Banquells^a y Montserrat Bellver^d

^a Departamento de Fisiología del Deporte del CAR, Sant Cugat del Vallès, Barcelona, España
^b Servicios Médicos del FC Barcelona, Barcelona, España
^c Unidad de Medicina del Deporte, Hospital de San Juan de Dios de Barcelona, Barcelona, España
^d Unidad de Medicina del Deporte, Consorci Sanitari de Terrassa, Terrassa, Barcelona, España

* Autor para correspondencia.
 Correo electrónico: drobnic@car.edu (F. Drobnic).

<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2018.02.015>
 0300-2896/

© 2018 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Artículo II. Acute Changes in Lung Diffusing Capacity after Training in Elite Swimmers

Estado actual
▲▼
FIN CIRCUITO: Aceptado



Scientific Letter

Acute Changes in Lung Diffusing Capacity After Training in Elite Swimmers

Cambios en la capacidad de difusión pulmonar después del entrenamiento en nadadores de élite

Dear Editor:

Swimmers have larger lungs and higher diffusion capacity than other athletes and the general population,^{1,2} but there is no clear evidence whether genetic predisposition, swimming training, or a mixture of both factors account for these changes. During incremental exercise, lung diffusion capacity for carbon monoxide (DL_{CO}) increases in a linear fashion with cardiac output following the distension of capillaries that are already perfused and/or the recruitment of additional capillaries that are not perfused under resting conditions³ but DL_{CO} also has been decreased after exercise in some cases.^{4,5} To the best of our knowledge there are no information about possible changes in the lung's alveoli capillary interface after swimming training, although swimming-induced pulmonary oedema (SIPO) has been reported in the literature, as a specific lung injury related to swimming.^{6,7}

We evaluate the possible alterations in the pulmonary alveolar-capillary diffusion induced by swimming exercise before and after 10 training sessions over a 4-weeks training phase.

The participants were 21 junior elite swimmers, including 7 females and 14 males [16.1 ± 1.6 years, 21.6 ± 1.3 body mass index, 57.7 ± 3.63 VO₂max, 137.7 ± 18.6 V_Emax, 110 ± 10 FVC (%-predicted), 108 ± 10 FEV₁ (%-predicted)]. Measurements of DL_{CO} were performed pre-training and post-training along 10 swimming training sessions, conducted every 2-3 days, over a period of 4 weeks, with the objective of evaluating the full range of swimming training sessions faced by the swimmers, in terms of intensity, volume, and schedule. The measurements were taken less than 10 min pre- and post-training by a computerized spirometer (Ganshorn, PowerCube Diffusion+, Niederlauer, Germany) by means of the single-breath method and DL_{CO} was corrected to individual haemoglobin (Hb) concentration at the beginning of the study. Differences in DL_{CO} from pre-, to post-training were analyzed using a two-way repeated measures analysis of variance (2w-RM ANOVA) and statistical effects were established at p < 0.05. All procedures were in accordance with the ethical standards of the Clinical Research Ethics Committee at the Direcció General de l'Esport of the Catalanian Sports Council.

The changes of the lung diffusing capacity and lung volume along the follow-up period are described in Fig. 1, comparing the changes (%) between averaged pre-training DL_{CO} and the averaged post-training DL_{CO} along the 10 training sessions. There was a significant interaction between changes in DL_{CO} and training (F = 17.32, p = 0.001, η²p = 0.55), with a slight decrease in lung

diffusion capacity for carbon monoxide (DL_{CO}) after swimming exercise during the follow-up (44.4 ± 8.1 to 43.3 ± 8.9 mL min⁻¹ mmHg⁻¹, p = 0.047; Fig. 1).

Swimmers from this study had large alveolar volumes (125 ± 15%) and extremely developed basal lung diffusing capacity (DL_{CO}) (151 ± 21%). The exact mechanism behind the improved lung volume and diffusing capacity in elite swimmers remains unclear. The respiratory mechanics of swimming comprise a rapid out-of-water phase of forced inhalation and a relaxed underwater phase of prolonged exhalation, which must be coordinated with the stroke mechanics.¹ This condition modifies the respiratory mechanics towards a low respiratory frequency and a high tidal volume pattern which lead to increases in work of breathing⁸ and inspiratory muscle strength.⁹ Possible metabolic pathways related with hypoxia-activated genes and mechanical stress in the alveoli capillaries are also related with lung growth¹⁰ suggesting that either repeated pulmonary expansion to TLC,¹¹ or repeated exposure to apnoeic periods¹⁰ during swimming could stimulate lung growth in swimmers. A longitudinal study or a twin study should be performed to fully elucidate the influence of swimming training in lung function.

To the best of our knowledge, this is the first report assessing the changes of lung diffusion capacity in relation to swimming training. We show a consistent slight decrease in DL_{CO} (-2.5%) after swimming exercise, along 207 pre- to post-comparative evaluations. Some studies have already shown that lung diffusion is reduced after exercise in land-based athletes^{4,5} leading to the speculation that exercise could trigger interstitial pulmonary oedema, but the novelty of this case report is the follow-up analysis of swimming, an aquatic-based sport specifically associated to pulmonary oedema.^{6,7} The most important finding is the large inter-individual variability in the response of DL_{CO} to swim training along the follow-up. Fig. 1 shows individual change in DL_{CO} post-training. We show a decrease in averaged DL_{CO} (x̄DL_{CO}) in 17 of 21 participants along the 10 training sessions evaluated. Large inter-individual differences in x̄DL_{CO} are also showed after swimming exercise, including 6 subjects showing a large decrease (-5.6-11.2%), 11 subjects with a small decrease (-0.4-3.1%) and 4 subjects showing a slight increase (+1.3-2.2%). Therefore, at least 6 of 21 participants of the study suffer a post-training diffusion limitation consistently more pronounced than the repeatability of DL_{CO} in healthy adults (±3.1%).¹²

Several causes has been proposed to explain this decrease, including the redistribution of central blood volume to peripheral areas¹³ and the development of an exercise-induced pulmonary oedema.⁴ Besides, the changes in Hb during training were not considered, which could account to some extent for the differences in DL_{CO} after training. The first possible explanation is the redistribution of the blood flow to the peripheral tissues after the training through a significant redistribution of fluid shift from the thorax to

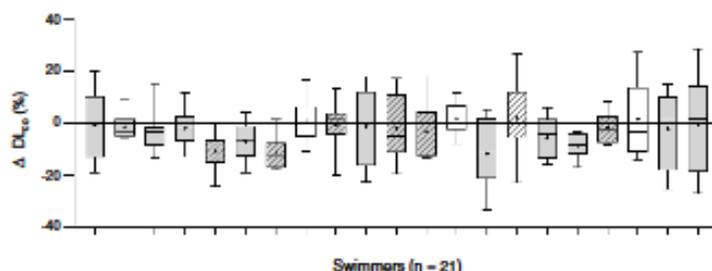


Fig. 1. Intra-individual changes in DL_{CO} after swimming exercise. Comparison of the pre-training DL_{CO} versus the post-training DL_{CO} along the 10 training sessions in the 21 participants. Individual data is showed as a box plot (average decrease, in grey; and average increase, in white). Mean (+), and median (line) values are also represented. Female swimmers are represented by diagonal lines inside their box plot and male swimmers with not-dashed box plots.

the peripheral vascular space.¹³ In our study, we measured DL_{CO} less than 10 min after exercise and the decrease in DL_{CO} occurs despite a slight increase in the alveolar volume after training, which conflict with this hypothesis. The second possible explanation is the presence of swimming-induced pulmonary oedema (SIPO) during exercise which has been related to the ultra-structural mechanical stress in the pulmonary capillaries under a condition of high pulmonary artery and capillary pressures¹⁴ such as swimming exercise. Currently there is no evidence as to why certain individuals are susceptible to SIPO, although symptoms normally resolve rapidly within 48 h⁷ and do not provoke the development of clinically relevant pulmonary oedema which remains as a rare event.¹⁵

In summary, this study shows that swimmers experience sub-clinical decrease in lung diffusing capacity after training, although elite swimmers have larger lungs and higher diffusing capacity than the general population. Therefore, the swimming-induced decrement in DL_{CO} is a transient phenomenon that does not lead to chronic impairment in pulmonary gas exchange. In fact, we suggest that the highly developed pulmonary function of the elite swimmers could be the result of repeated stress to the alveolar-capillary barrier during training. We also found large inter-individual variability, including some swimmers with a large decrease in lung diffusing capacity after exercise. Therefore, doctors and coaches should pay attention to the individual changes in alveolar-capillary diffusing capacity among elite swimmers exposed to highly demanding training regimes.

References

1. Mickleborough TD, Stager JM, Chatham K, Lindley MR, Ionescu AA. Pulmonary adaptations to swim and inspiratory muscle training. *Eur J Appl Physiol.* 2008;103:635-46.
2. Lazovic-Popovic B, Zlatkovic-Svenda M, Durmic T, Djelic M. Superior lung capacity in swimmers: some questions, more answers! *Rev Port Pneumol.* 2016;22:151-6.
3. Charlioux A, Enache I, Richard R, Oswald-Mammosser M, Lonsdorfer-Wolf E, Piquard F, et al. Diffusing capacity of the lung for CO and pulmonary blood flow during incremental and intermittent exercise. *Scand J Med Sci Sport.* 2010;20:121-9.

4. Johns DP, Berry D, Maskrey M, Wood-Baker R, Reid DW, Walters EH, et al. Decreased lung capillary blood volume post-exercise is compensated by increased membrane diffusing capacity. *Eur J Appl Physiol.* 2004;93:96-101.
5. McKenzie DC, Lama IL, Potts JE, Sheet AW, Coutts KD. The effect of repeat exercise on pulmonary diffusing capacity and EIT in trained athletes. *Med Sci Sport Exerc.* 1999;31:99-104.
6. Hohmann E, Glatt V, Teisworth K. Swimming induced pulmonary oedema in athletes – a systematic review and best evidence synthesis. *BMC Sports Sci Med Rehabil.* 2018;3:1-10.
7. Smith R, Ormerod J, Sabharwal N, Kipps C. Swimming-induced pulmonary edema: current perspectives. *Open Access J Sport Med.* 2018;9:131-7.
8. Leahy MG, Summers MN, Peters CM, Molgat-Seon Y, Geary CM, Sheet AW. The mechanics of breathing during swimming. *Med Sci Sport Exerc.* 2019;51:1467-76.
9. Lavin KM, Guenette JA, Smoliga JM, Zavorsky CS. Controlled-frequency breath swimming improves swimming performance and running economy. *Scand J Med Sci Sport.* 2015;25:16-24.
10. Wagner PD. Why doesn't exercise grow the lungs when other factors do? *Exerc Sport Sci Rev.* 2005;33:3-8.
11. Clanton TL, Dixon GF, Drake J, Gadek JE. Effects of swim training on lung volumes and inspiratory muscle conditioning. *Am Physiol Soc.* 1987;62:39-46.
12. MacIntyre N, Crapo RO, Viegli 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;26:720-35.
13. Hanel B, Teunissen I, Rabøl A, Warberg J, Secher NH. Restricted postexercise pulmonary diffusion capacity and central blood volume depletion. *J Appl Physiol.* 1997;83:11-7.
14. Bates ML, Farrell ET, Eldridge MW. The curious question of exercise-induced pulmonary edema. *Pulm Med.* 2011;2011:1-7.
15. Drobnic F, Garcia-Alday I, Banquells M, Bellver M. Interstitial pulmonary edema and acetazolamide in high-performance sport: a case report. *Arch Bronconeumol.* 2018;54:584-5.

Iker García^{a,b,c,*}, Francšek Drobnic^c, Victoria Pons^b, Ginés Viscor² 

^a Secció de Fisiologia, Departament de Biologia Cel·lular, Fisiologia i Immunologia, Facultat de Biologia, Universitat de Barcelona, Av. Diagonal 643, E-08028 Barcelona, Spain

^b Departament de Fisiologia i Nutrició, Centre d'Alt Rendiment (CAR), Av. Alcalde Barnils s/n, E-08173 Sant Cugat del Vallès, Barcelona, Spain

^c Medical Services, Shenhua Greenland FC, 201315 Shanghai, China

* Corresponding author.

E-mail address: ikergarciaalday@gmail.com (I. García).

Artículo III. Swimming exercise transiently decrease lung
diffusing capacity in elite swimmers

Status:

MANUSCRIPT
ACCEPTED PENDING
SCIENTIFIC/EDITORIAL
CORRECTIONS
AWAITING AUTHORS'
REPLY

1 **Swimming exercise transiently decrease lung diffusing capacity in elite swimmers**

2

3 **Lung diffusion in swimmers**

4

5

6 Iker GARCÍA ^{1,2} *, Franchek DROBNIC ³, Victoria PONS ², Ginés VISCOR ¹

7

8 ¹ Secció de Fisiologia, Departament de Biologia Cel·lular, Fisiologia i Immunologia,
9 Facultat de Biologia, Universitat de Barcelona, Av. Diagonal, 643, E-08028 Barcelona,
10 Spain; ² Departament de Fisiologia i Nutrició, Centre d'Alt Rendiment (CAR), Av.
11 Alcalde Barnils s/n, E-08173 Sant Cugat del Vallés, Barcelona, Spain; ³ Medical Services
12 Shenhua Greenland FC, Shanghai, China

13

14 *Corresponding author: Iker García, de Fisiologia, Departament de Biologia Cel·lular,
15 Fisiologia i Immunologia, Facultat de Biologia, Universitat de Barcelona, Av. Diagonal,
16 643, E-08028 Barcelona, Spain. E-mail: ikergarciaalday@gmail.com

17

ABSTRACT

18

19

20 **BACKGROUND:** Swimmers have larger lungs and a higher diffusion capacity than other
21 athletes, but it remains unknown whether swimming exercise changes lung diffusing
22 properties. This study aimed to evaluate modifications in pulmonary alveolar-capillary
23 diffusion after swimming exercise.

24

25 **METHODS:** The participants were 21 elite level swimmers, including 7 females and 14
26 males, with a training volume of 45–70 kilometres of swimming per week. The single-
27 breath method was used to measure the lung diffusing capacity for carbon monoxide
28 (DL_{CO}) and the transfer coefficient of the lungs for carbon monoxide (K_{CO}) before and
29 after 10 training sessions over 4 weeks along 207 pre- to post- evaluations.

30

31 **RESULTS:** Swimming training consistently decreased lung diffusion capacity during the
32 follow-up period, both DL_{CO} (44.4 ± 8.1 to 43.3 ± 8.9 mL·min⁻¹·mmHg⁻¹, $P = 0.047$, η^2_p
33 = 0.55) and K_{CO} (5.92 ± 0.79 to 5.70 ± 0.81 mL·min⁻¹·mmHg⁻¹·L⁻¹, $P = 0.003$, η^2_p =
34 0.75).

35

36 **CONCLUSIONS:** Elite swimmers experience a subclinical impairment in lung diffusing
37 capacity after swimming exercise, but the stress caused by swimming on the lungs and the
38 acute reduction in DL_{CO} does not lead to physiological dysfunction.

39

40 **Keywords:** diffusing capacity; swimming training; lung function; swimming-induced
41 pulmonary oedema (SIPO); lung diffusing capacity for carbon monoxide (DL_{CO})

42

43

Introduction

44 Swimmers have larger lungs and higher diffusion capacity than other athletes and the
45 general population¹⁻³. Larger lungs increase the surface area available for gas exchange
46 and improve buoyancy in water, thus decreasing drag⁴. The respiratory mechanics of
47 swimming comprise a rapid out-of-water phase of forced inhalation and a relaxed
48 underwater phase of prolonged exhalation. Swimmers must then establish a 'controlled
49 breathing pattern' that must be coordinated with the stroke mechanics².

50 The lung diffusion capacity for carbon monoxide (DL_{CO}) provides a universally accepted
51 measure of gas transfer in the lungs⁵. The measurement of carbon monoxide (CO)
52 diffusion is more convenient than that of O₂ because its binding affinity for haemoglobin
53 is 200 to 250 times greater than for O₂. As a consequence, CO does not significantly alter
54 pulmonary capillary pressures, and the CO uptake by the lung circulation is mainly limited
55 by diffusion⁵. During incremental exercise, DL_{CO} increases linearly with cardiac output as
56 demand for oxygen increases and following the recruitment of capillaries that are not
57 perfused under resting conditions⁶. However, DL_{CO} is decreased after exercise⁷⁻¹⁰. The
58 mechanisms behind this reduction are unknown but several causes have been proposed
59 including the redistribution of central blood volume to peripheral areas¹¹ and the
60 development of an exercise-induced pulmonary oedema⁷.

61 To the best of our knowledge, there is no information about possible changes in the lungs'
62 alveoli capillary interface after swimming exercise, although swimming-induced
63 pulmonary oedema (SIPO) has been reported in the literature during the last decade, as a
64 specific lung injury related to swimming^{12,13}. Swimming-induced pulmonary oedema
65 (SIPO) is an uncommon occurrence that usually presents during strenuous long-distance
66 swimming in cold water. It is characterized by the disruption in the alveolar-capillary
67 barrier under a condition of high capillary flow and high pulmonary pressure¹⁴ which
68 eventually causes leakage of fluid into the lung interstitial space¹⁵.

69 The incidence of SIPO in open water swimmers was reported to be 1.1–1.8% in a recent
70 meta-analysis¹⁶ although the occurrence of pulmonary oedema after exercise at sea level
71 remains unclear^{17,18}. It is possible that only the more severe cases are reported in the
72 literature, with an unknown fraction of subclinical cases being unnoticed by the subject, as
73 coughing is regularly experienced by swimmers after training.

74 During swimming, the increased cardiac output and the diving response inherent to
75 immersion may also aggravate this physiological maladjustment. Therefore, it seems

76 plausible that elite swimmers could decrease lung diffusing capacity to a larger degree
77 than other athletes and develop subclinical pulmonary oedema during training.
78 This study aimed to evaluate the possible alterations in the pulmonary alveolar-capillary
79 diffusion provoked by swimming exercise in elite swimmers before and after 10 training
80 sessions over a 4-week training phase. In addition, we evaluated the sex difference and the
81 circadian influence on the lung diffusing capacity.

82

83

Materials and Methods

Participants

84 The participants were 21 junior international level swimmers (7 females and 14 males)
85 aged 15 to 19 years old. The average number of FINA (Fédération Internationale de
86 Natation) points in the participants' best event was 722 FINA points at the time of the
87 study. The athletes' swim specialities were as follows: 5 sprint-distance (50 or 100 m), 9
88 middle-distance (200 or 400 m) and 7 long-distance (800 and 1500 m). Two of them had
89 asthma.

Anthropometrical and physiological characterization

92 At the beginning of the study, a physical evaluation was made to characterize the sample
93 of elite swimmers, including spirometric test, anthropometrical measurements and an
94 incremental maximal test. Spirometry was performed to calculate lung volumes and flows
95 in accordance with American Thoracic Society (ATS) and the European Respiratory
96 Society (ERS) guidelines¹⁹. Anthropometric measurements were obtained by the same
97 experienced technician following the principles of the International Society for the
98 Advancement of Kinanthropometry (ISAK). Skinfold measurement included triceps,
99 subscapular, biceps, supriliac, abdominal, thigh, and medial calf. The incremental test
100 used to determine maximal oxygen consumption (VO_2max) and maximal exercise
101 ventilation (V_{Emax}) was performed on a treadmill starting at 6 km/hour and increasing by
102 1 km/h per minute until exhaustion. It must be mentioned that VO_2max may have been
103 underestimated because the maximum incremental tests were carried out on a treadmill,
104 which does not mimic the biomechanical characteristics of swimmers. Thus, the real
105 physiological capacity ability of these athletes may be slightly different during swimming.

Experimental design

107 The participants performed two DL_{CO} measurements before the start of data collection to
108 become familiar with the method. Their training schedule was 8–10 swimming sessions

109 and 4–5 dry land sessions per week, amounting to 23–28 hours of training per week. The
110 weekly volume of swimming was 45–70 km and the volume per session was 5,000–8,000
111 m lasting 2–3 hours. Measurements of DL_{CO} were performed pre-training and post-
112 training along 10 swimming training sessions, conducted every 2–3 days, over a period of
113 4 weeks, to evaluate the full range of swimming training sessions faced by the swimmers
114 in terms of intensity, volume, and schedule. From the 10 training sessions assessed, 6 of
115 them were conducted in the morning (6:45–9:30) and 4 of them were in the afternoon
116 (16:15–18:30) what was used to evaluate circadian variation in lung diffusing capacity.
117 The system was placed in a room 20 m away from the pool in the same facility. On each
118 training session of the study, the subjects were called 10 min before the beginning of the
119 training to assess their diffusing capacity, and they were instructed to return to the
120 examination room within 10 min after the end of the training. All measures considered
121 were ‘grade A’ manoeuvres, as identified by the system²⁰. If the measure was not
122 considered as ‘grade A’, at least 4 minutes were allowed to ensure adequate washout of
123 the gases before the repetition of the test. Lastly, DL_{CO} was corrected to individual
124 haemoglobin (Hb) concentration before the beginning of the study.

125 *DL_{CO} measurements*

126 The procedure used to obtain diffusion lung capacity parameters was the single-breath
127 method, for which a computerized spirometer (Ganshorn, PowerCube Diffusion+,
128 Niederlauer, Germany) was attached to a gas mixture cylinder. This method involves
129 measuring the uptake of CO from the lung over a short breath-holding period. The
130 recommendations made in a recent joint statement by the ATS and the ERS were
131 followed²⁰. The participants were placed in a seated position, with a mouthpiece and nose-
132 clip in place throughout the test procedure. The test started with tidal breathing for 2–4
133 breaths until the subject felt comfortable with the mouthpiece. Then the DL_{CO} manoeuvre
134 began with an unforced exhalation to residual volume (RV). At RV the subject’s
135 mouthpiece was connected to a source of test gas, and the subject inhaled rapidly to
136 maximal inspiration. After that, the participant was asked to hold their breath for 10 s and
137 then exhale completely without interruption in less than 4 s and to continue with a tidal
138 breath to finish the test. The test gases used to calculate pulmonary function and diffusion
139 capacity were 0.3% of CO, 11% of a tracer inert gas (He) used to measure VA and the
140 initial alveolar CO, and a mixture of 20.9% of O₂ balanced with N₂. In addition, K_{CO} :
141 transfer coefficient of the lungs for carbon monoxide; TLC: total lung capacity; VC_N :

142 vital capacity inspired, and RV were calculated. The percentage predicted by age and
143 height (%-predicted) for pulmonary parameters were stated accordingly with the
144 supplementary material from Stanojevic et al.²¹.

145 *Statistical analysis*

146 Data are reported as mean values \pm standard deviation (SD). The Kolmogorov-Smirnov
147 test was used to establish the normal distribution of the sample. Differences in pulmonary
148 parameters from pre- to post-training were analysed using a two-way repeated measures
149 analysis of variance (ANOVA). In the case of detecting statistical effects ($p < 0.05$),
150 Bonferroni corrections were performed. Effect sizes as partial eta squared (η^2_p) values
151 were employed to present the magnitude of differences. Statistical power (sp) was also
152 described. Differences in pulmonary parameters between sexes and circadian conditions
153 were analysed using multifactorial analysis of variance (ANOVA), in which the level of
154 significance was also set at $p < 0.05$. The software package used for the statistical analysis
155 was SPSS v26 (IBM SPSS Statistics).

156 *Ethics*

157 All procedures were in accordance with the ethical standards of the Clinical Research
158 Ethics Committee at the Direcció General de l'Esport of the Catalonian Sports Council,
159 and the study followed the principles of the Declaration of Helsinki for human
160 experimentation. Informed consent was obtained from the participants or their parents.

161

162

Results

163 Anthropometrical and physiological parameters recorded to characterize our sample of
164 elite swimmers are shown in Table 1 as mean \pm SD.

165 Table I— Characterization of the anthropometrical and physiological parameters
166 of the studied sample of elite swimmers.

167

	Elite swimmers (n = 21)
Age (y)	16.1 \pm 1.6
Height (cm)	178.2 \pm 6.6
Body weight (Kg)	68.8 \pm 7.1
BMI (index)	21.6 \pm 1.3
6 skinfold (mm)	58.3 \pm 9.8
VO ₂ max (mL·Kg ⁻¹ min ⁻¹)	57.8 \pm 3.63
V _E max (L·min ⁻¹)	137.7 \pm 18.6

FVC (L)	5.50 ± 0.8
FVC (%-predicted)	110 ± 10
FEV1 (L)	4.51 ± 0.7
FEV1 (%-predicted)	108 ± 10
FEV1/FVC (ratio)	83.11 ± 3.4
PEF (L·s ⁻¹)	8.23 ± 1.6
MEF25-75 (L·s ⁻¹)	4.39 ± 0.9

168

169 The changes of the lung diffusing capacity and lung volume along the follow-up period
 170 are described in Table 2 as mean ± SD of the 10 training sessions studied. There was a
 171 significant interaction between changes in DL_{CO} and training, ($F_{1, 14} = 17.32$, $P = 0.001$, η^2_p
 172 = 0.55, $sp = 0.971$), with a decrease in lung diffusion capacity for carbon monoxide
 173 (DL_{CO}) after swimming exercise during the follow-up (44.4 ± 8.1 to 43.3 ± 8.9 mL·min⁻¹·
 174 ¹·mmHg⁻¹, $P = 0.047$; Table 2).

175 Table II.— Changes in lung capacity and pulmonary gas diffusion parameters after
 176 swimming exercise. Differences between pre-training and post-training are presented as
 177 mean ± SD of the 21 participants along the 10 training sessions evaluated.

178
 179

	Elite swimmers (n = 21)		
	Pre-training	Post-training	p-value
DL _{CO} (mL·min ⁻¹ ·mmHg ⁻¹)	44.4 ± 8.1	43.3 ± 8.9	0.047
DL _{CO} (%-predicted)	151 ± 21	146 ± 22	
K _{CO} (mL·min ⁻¹ ·mmHg ⁻¹ ·L ⁻¹)	5.92 ± 0.79	5.70 ± 0.81	0.003
K _{CO} (%-predicted)	118 ± 16	113 ± 16	
VA (L)	7.39 ± 1.50	7.51 ± 1.60	0.139
VA (%-predicted)	125 ± 15	127 ± 16	
TLC (L)	7.64 ± 1.52	7.73 ± 1.63	0.167
TLC (%-predicted)	129 ± 18	130 ± 20	
VC _{TN} (L)	6.04 ± 1.32	6.12 ± 1.38	0.173
VC _{TN} (%-predicted)	131 ± 20	133 ± 21	
RV (L)	1.67 ± 0.47	1.70 ± 0.49	0.470
RV (%-predicted)	128 ± 33	131 ± 33	

180

181

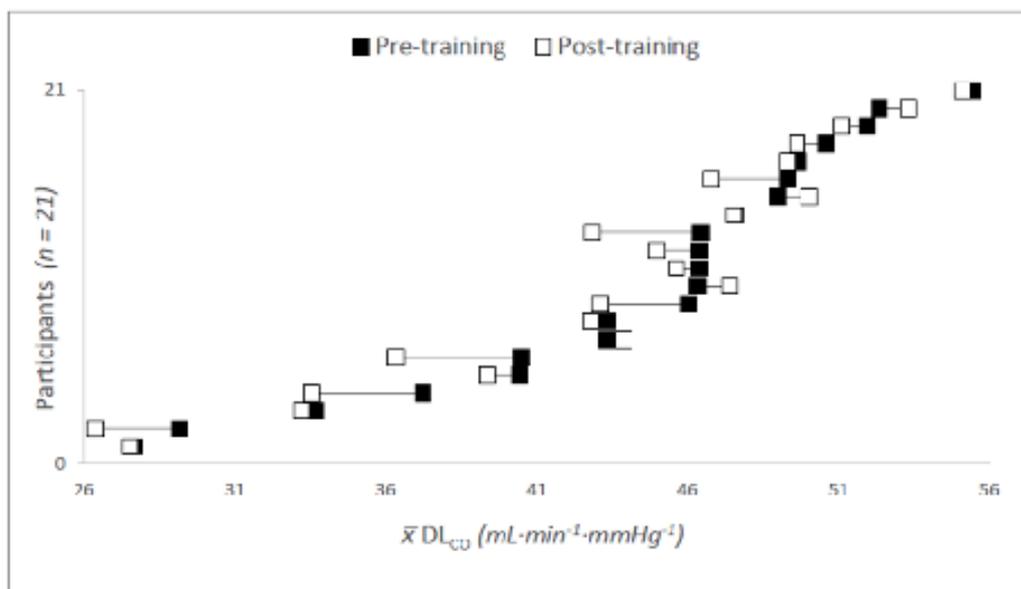
182 Also, there was a significant interaction between changes in K_{CO} and training, ($F_{1, 14} =$
 183 41.13 , $P = 0.001$, $\eta^2_p = 0.75$, $sp = 1.000$), with an impairment in K_{CO} after swimming
 184 exercise during the follow-up (5.92 ± 0.79 to 5.70 ± 0.81 mL·min⁻¹·mmHg⁻¹·L⁻¹, $P =$
 185 0.003 ; Table 2).

186 In contrast, VA and VC_N were not altered after training, although a slight increase can be
187 appreciated, respectively (7.55 ± 1.48 to 7.67 ± 1.49 L, $P = 0.139$; Table 2) and ($6.04 \pm$
188 1.32 to 6.12 ± 1.38 L, $P = 0.173$; Table 2).

189 Figure 1 shows the intra-individual changes in DL_{CO} in each one of the 21 participants
190 comparing the averaged pre-training DL_{CO} versus the averaged post-training DL_{CO} of the
191 10 training sessions.

192

193 Figure 1.— Intra-individual changes in DL_{CO} after swimming exercise in each one
194 of the 21 participants. Comparison of the averaged pre-training DL_{CO} (\bar{x} DL_{CO}, in black)
195 versus the averaged post-training DL_{CO} (\bar{x} DL_{CO}, in white) of the 10 training sessions.



196

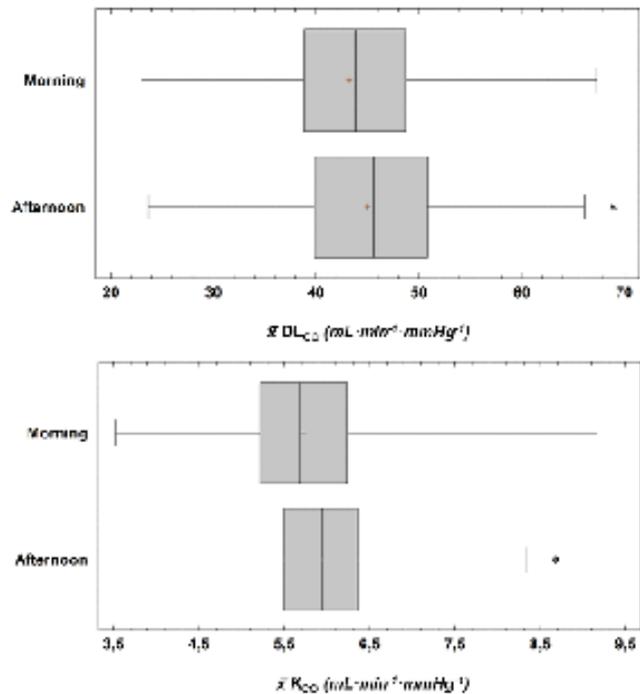
197

198 Regarding sex differences, DL_{CO} was significantly lower in females compared to males
199 (37.5 ± 7.8 to 47.9 ± 5.8 mL·min⁻¹·mmHg⁻¹, $P = 0.001$; Figure 2), but K_{CO} was not
200 different between sexes (6.11 ± 1.00 to 5.83 ± 0.69 mL·min⁻¹·mmHg⁻¹·L⁻¹, $P = 0.917$;
201 Figure 3) thus suggesting that the difference in DL_{CO} are mainly influenced by lower VA
202 in females compared to males (5.97 ± 0.76 to 8.10 ± 1.25 L, $P = 0.001$).

203

204
 205
 206
 207
 208
 209
 210
 211
 212
 213
 214
 215
 216
 217
 218
 219

Figure 2.— Sex differences in lung diffusion pulmonary gas diffusion parameters: Comparison of the averaged DL_{CO} and K_{CO} ($\bar{x} DL_{CO}$ and $\bar{x} K_{CO}$) along the 10 training sessions in females versus males. Error bars describe the minimum and maximum value of the sample. * <0.05



220 Regarding circadian modulation, DL_{CO} was significantly lower in the morning than in the
 221 afternoon (43.2 ± 8.3 to 45.0 ± 8.6 $mL \cdot min^{-1} \cdot mmHg^{-1}$, $P = 0.018$; Figure 3) and K_{CO}
 222 also significantly lower in the morning compared to the afternoon (5.65 ± 0.7 to 5.87 ± 0.7
 223 $mL \cdot min^{-1} \cdot mmHg^{-1} \cdot L^{-1}$, $P = 0.036$; Figure 3).

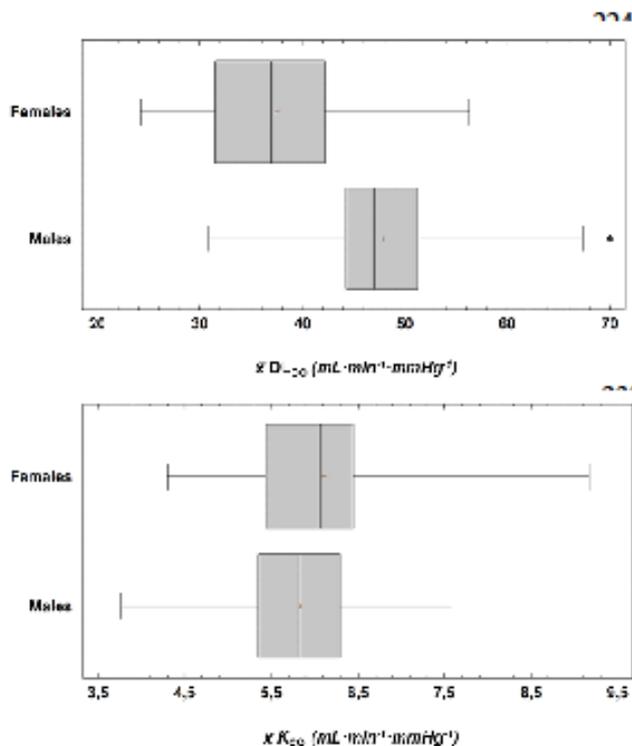


Figure 3.— Circadian influence in lung diffusion pulmonary gas diffusion parameters: Comparison of the averaged DL_{CO} and K_{CO} ($\bar{x} DL_{CO}$ and $\bar{x} K_{CO}$) along the 10 training sessions in the morning (6:45-9:00h) versus the afternoon (16:15-18:30h). Error bars describe the minimum and maximum value of the sample. * <0.05

239

Discussion

240 This study's main finding is that lung diffusing capacity is transiently decreased after
241 swimming exercise – both lung diffusion capacity for carbon monoxide (DL_{CO}) and the
242 lungs' transfer coefficient for carbon monoxide (K_{CO}). Consistent with the literature, this
243 study also shows that elite swimmers have extremely developed lung volume and higher
244 diffusing capacity than their percentage predicted by age and height.

245 The mechanics of breathing during swimming is influenced by their 'obligatory controlled
246 breathing pattern' as they cannot breathe when their mouth and nose are underwater.
247 Therefore, swimmers combine a rapid forced inspiration with the mouth out of the water
248 with a relaxed and prolonged exhalation phase with the face into the water, which must be
249 coordinated with the stroke mechanics and the metabolic effort². This condition modifies
250 the respiratory mechanics towards a low respiratory frequency and a high tidal volume
251 pattern which lead to increases in inspiratory muscle strength²². Hydrostatic pressure also
252 places an external load on the chest wall increasing the work of breathing while swimming
253 compared with cycling²³.

254 The exact mechanism that improves lung volume and diffusing capacity during swimming
255 training remains unclear, but swimmers from this study had extremely developed lung
256 volumes, and specifically, extremely developed lung diffusing capacity (Table 2).
257 Intensive swimming training in prepuberty has been linked to an isotropic lung growth
258 harmonizing the airways development and the alveolar lung spaces²⁴. Possible metabolic
259 pathways related to hypoxia-activated genes and mechanical stress in the alveoli
260 capillaries seem to be related to lung growth²⁵. Either repeated pulmonary expansion to
261 TLC^4 , or repeated exposure to apnoeic periods²⁵ during swimming could be the reason that
262 swimmers have larger lungs and higher diffusing capacity than the general population and
263 other athletes.

264 Armour et al.¹ showed that the higher diffusion capacity in swimmers is mainly related to
265 their larger chest surface area (as denoted by a wider chest), which contains an increased
266 number of alveoli compared to non-swimmers. While the swimmers in this study have
267 higher DL_{CO} due to the larger number or size of alveoli, they also have higher K_{CO} ,
268 suggesting a higher lung transfer coefficient for surface area, either by an extensive
269 network of alveolar capillaries or by a thinner alveolar-capillary membrane influenced by
270 the high alveolar volume. Our interpretation of the findings is that swimming training
271 improves lung capacity to a higher degree than other sports and that other athletes may

272 benefit from swimming given that an improvement in lung function could elicit an overall
273 improvement in performance.

274

275 To the best of our knowledge, this is the first study assessing the changes in lung diffusion
276 capacity in relation to swimming training. We show a consistent decrease in DL_{CO}
277 (-2.5%) and K_{CO} (-3.9%) after swimming exercise, along 207 pre- to post- comparative
278 evaluations. Regarding the decrease in DL_{CO} after swimming exercise, some studies have
279 already shown that lung diffusion is reduced after exercise in land-based athletes⁷⁻¹⁰
280 leading to the speculation that exercise could trigger interstitial pulmonary oedema, but
281 the novelty of this study is the follow-up analysis of swimming, an aquatic-based sport
282 specifically associated with pulmonary oedema^{12,13}. Figure 1 shows the individual change
283 in DL_{CO} post-training, with a decrease in averaged DL_{CO} ($\bar{x} DL_{CO}$) in 17 of 21 participants
284 along the 10 training sessions evaluated. Large inter-individual differences are also shown
285 after swimming exercise, including 6 subjects showing a large decrease in $\bar{x} DL_{CO}$ ($-5.6-$
286 11.2%), 11 subjects with a small decrease in $\bar{x} DL_{CO}$ ($-0.4-3.1\%$) and 4 subjects showing
287 a slight increase ($+1.3-2.2\%$). Therefore, at least 6 out of 21 study participants suffered a
288 post-training diffusion limitation consistently more pronounced than the repeatability of
289 DL_{CO} in healthy adults ($\pm 3.1\%$)²⁶.

290

291 Two hypotheses are suggested to be responsible for the decrease in lung diffusing capacity
292 post-exercise. The first possible explanation is the redistribution of the blood flow to the
293 peripheral tissues after the training through a reduction in central and pulmonary blood
294 volume after exercise²⁷, and a significant redistribution of the fluid shift from the thorax to
295 the peripheral vascular space¹¹. Our study, which measured DL_{CO} less than 10 minutes
296 after exercise, shows a slight increase in VA after swimming (Table 2). Thus, the decrease
297 in DL_{CO} occurs despite a slight increase in the lung volumes after training which may
298 conflict with this hypothesis. The reduction in diffusing capacity after exercise has been
299 linked to respiratory muscle fatigue after training²⁸, although the slight increase in VC_{IN}
300 after training conflicts with this hypothesis.

301

302 The second possible explanation is the appearance of swimming-induced pulmonary
303 oedema (SIPO) during exercise which seems to be related to the ultra-structural
304 mechanical stress in the pulmonary capillaries under a condition of high pulmonary artery

305 and capillary pressures²⁹ which triggers leakage of blood components into the interstitial
306 space³⁰. The presence of SIPO may also be supported by the 'controlled breathing
307 frequency pattern' which seems to limit the lymphatic system's ability to clear fluid³¹ and
308 the immersion response which redirects the blood to the thorax and further increases
309 pulmonary artery systolic pressure and thoracic blood volume.

310

311 There is currently no evidence as to why certain individuals are susceptible to SIPO,
312 although symptoms normally resolve rapidly within 48 hours¹³ and do not provoke the
313 development of clinically relevant pulmonary oedema with exercise. This remains a rare
314 event.

315

316 Regarding sex differences, elite female swimmers had lower DL_{CO} values compared to
317 males, while K_{CO} was similar in both sexes (Figure 2), suggesting that a higher VA is the
318 main reason for the large difference in DL_{CO} between sexes. Therefore, fitness level and
319 lung size may be more determinant than sex per se in exercise-related lung impairment³².
320 Females have smaller lung volumes and a lower diffusion capacity³³ which has led to the
321 notion that women may be more susceptible to lung dysfunction or exercise-induced
322 arterial hypoxemia (EIAH)³⁴. However, an anatomical or functional threshold could exist
323 defining the existence of susceptibility to pulmonary dysfunction, and consequently, the
324 highly developed population of elite athletes is not influenced by gender in this regard.

325

326 Regarding circadian variation, lung diffusing capacity (DL_{CO} and K_{CO}) was lower in the
327 morning compared to the afternoon (Figure 3). Circadian modulation in pulmonary
328 function has been only briefly described in the literature and remains to be well
329 characterized^{35,36}. In our study, the swimmers trained in a swimming pool in the morning
330 (6:45–9:30), a gym session at midday (13:30-14:30) and trained again in the swimming
331 pool in the afternoon (16:15–18:30). Swimming training in the afternoon is typically more
332 demanding and could have provoked a physiological pre-activation causing higher
333 functional performance. The state of airway dehydration in the morning compared to the
334 afternoon may also account for this difference³⁷.

335 Finally, this study also shows that a swimming-induced decrease in DL_{CO} does not lead to
336 chronic decrements in pulmonary gas exchange in elite swimmers. In fact, we suggest that
337 the highly developed pulmonary function of elite swimmers could be the result of repeated

338 stress to the alveolar-capillary barrier during training. However, in some cases, swimmers
339 may develop a serious swimming-induced pulmonary oedema, although these isolated
340 situations barely cross the scientific barrier from the pool³⁸. The cases described
341 empirically have always been related to altitude training. The inter-individual variation in
342 DL_{CO} post-exercise showed by this study reinforce the need to consider the changes in
343 alveolar-capillary diffusing capacity produced in elite swimmers exposed to highly
344 demanding training regimes. Therefore it could be relevant to monitor individual response
345 in swimmers, mainly elite swimmers who are exposed to altitude training. Further studies
346 should contemplate the assessment of a broader range of swimmers, both at sea level and
347 at altitude, to elucidate the impact of these stressors on competitive swimmers' lung
348 function.

349

350 Conclusions

351 Swimmers experience a subclinical decrease in lung diffusing capacity after swimming
352 exercise, but elite swimmers have larger lungs and higher diffusing capacity than the
353 general population. Therefore, the swim training-induced decrement in DL_{CO} is a transient
354 phenomenon that does not lead to chronic decrements in pulmonary gas exchange. Finally,
355 there is a large inter-individual variability, including some swimmers with a large decrease
356 in lung diffusing capacity after exercise.

357

358

359

REFERENCES

- 360 1. Armour J, Donnelly PM, Bye PTP. The large lungs of elite swimmers : an increased
361 alveolar number? *Eur Respir J*. 1993;6:237-247.
- 362 2. Mickleborough TD, Stager JM, Chatham K, Lindley MR, Ionescu AA. Pulmonary
363 adaptations to swim and inspiratory muscle training. *Eur J Appl Physiol*.
364 2008;103:635-646. doi:10.1007/s00421-008-0759-x
- 365 3. Lazovic-Popovic B, Zlatkovic-Svenda M, Durmic T, Djelic M. Superior lung
366 capacity in swimmers : Some questions , more answers! *Rev Port Pneumol*.
367 2016;22(3):151-156. doi:10.1016/j.rppnen.2015.11.003
- 368 4. Clanton TL, Dixon GF, Drake J, Gadek JE. Effects of swim training on lung
369 volumes and inspiratory muscle conditioning. *Am Physiol Soc*. 1987;62(1):39-46.

- 370 doi:10.1152/jappl.1987.62.1.39
- 371 5. Hegewald MJ. Diffusing capacity. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2009;37(3):159-166.
372 doi:10.1007/s12016-009-8125-2
- 373 6. Charloux A, Enache I, Richard R, et al. Diffusing capacity of the lung for CO and
374 pulmonary blood flow during incremental and intermittent exercise. *Scand J Med
375 Sci Sport.* 2010;20(1):121-129. doi:10.1111/j.1600-0838.2009.00924.x
- 376 7. Johns DP, Berry D, Maskrey M, et al. Decreased lung capillary blood volume post-
377 exercise is compensated by increased membrane diffusing capacity. *Eur J Appl
378 Physiol.* 2004;93(1-2):96-101. doi:10.1007/s00421-004-1170-x
- 379 8. McKenzie DC, Lama IL, Potts JE, Sheel AW, Coutts KD. The effect of repeat
380 exercise on pulmonary diffusing capacity and EIH in trained athletes. *Med Sci Sport
381 Exerc.* 1999;31(1):99-104. doi:10.1097/00005768-199901000-00016
- 382 9. Sheel AW, Coutts KD, Potts JE, McKenzie DC. The time course of pulmonary
383 diffusing capacity for carbon monoxide following short duration high intensity
384 exercise. *Respir Physiol.* 1998;111(3):271-281. doi:10.1016/S0034-5687(98)00004-
385 8
- 386 10. Baldi JC, Dacey MJ, Lee MJ, Coast JR. Prior maximal exercise decreases
387 pulmonary diffusing capacity during subsequent exercise. *Int J Sports Med.*
388 2014;35(12):982-986. doi:10.1055/s-0034-1372635
- 389 11. Hanel B, Teunissen I, Rabøl A, Warberg J, Secher NH. Restricted postexercise
390 pulmonary diffusion capacity and central blood volume depletion. *J Appl Physiol.*
391 1997;83(1):11-17. doi:10.1152/jappl.1997.83.1.11
- 392 12. Hohmann E, Glatt V, Tetsworth K. Swimming induced pulmonary oedema in
393 athletes – a systematic review and best evidence synthesis. *BMC Sports Sci Med
394 Rehabil.* 2018;3(10:18):1-10.
- 395 13. Smith R, Ormerod J, Sabharwal N, Kipps C. Swimming-induced pulmonary edema:
396 current perspectives. *Open Access J Sport Med.* 2018;Volume 9:131-137.
397 doi:10.2147/oajsm.s140028
- 398 14. Shupak A, Weiler-Ravell D, Adir Y, Daskalovic YI, Ramon Y, Kerem D.
399 Pulmonary oedema induced by strenuous swimming: A field study. *Respir Physiol.*
400 2000;121(1):25-31. doi:10.1016/S0034-5687(00)00109-2
- 401 15. Spencer S, Dickinson J, Forbes L. Occurrence, Risk Factors, Prognosis and
402 Prevention of Swimming-Induced Pulmonary Oedema: a Systematic Review. *Sport*

- 403 *Med - Open*. 2018;4(1). doi:10.1186/s40798-018-0158-8
- 404 16. Kumar M, Thompson PD. A literature review of immersion pulmonary edema.
405 *Phys Sportsmed*. 2019;47(2):148-151. doi:10.1080/00913847.2018.1546104
- 406 17. Hopkins SR. Point:Counterpoint: Pulmonary edema does/does not occur in human
407 athletes performing heavy sea-level exercise. *J Appl Physiol*. 2010;109(4):1270-
408 1275. doi:10.1152/jappphysiol.01353.2009a
- 409 18. Sheel AW, McKenzie DC. Counterpoint: Pulmonary edema does not occur in
410 human athletes performing heavy sea-level exercise. *J Appl Physiol*.
411 2010;109:1272-1273. doi:10.1152/jappphysiol.01353.2009a.26.
- 412 19. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry.
413 2005;26(2):319-338. doi:10.1183/09031936.05.00034805
- 414 20. Graham BL, Brusasco V, Burgos F, et al. 2017 ERS/ATS standards for single-
415 breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J*. 2017;49(1):1-31.
416 doi:10.1183/13993003.00016-2016
- 417 21. Stanojevic S, Graham BL, Cooper BG, et al. Official ERS technical standards:
418 Global Lung Function Initiative reference values for the carbon monoxide transfer
419 factor for Caucasians. *Eur Respir J*. 2017;50(3). doi:10.1183/13993003.00010-2017
- 420 22. Lavin KM, Guenette JA, Smoliga JM, Zavorsky GS. Controlled-frequency breath
421 swimming improves swimming performance and running economy. *Scand J Med*
422 *Sci Sport*. 2015;25(1):16-24. doi:10.1111/sms.12140
- 423 23. Leahy MG, Summers MN, Peters CM, Molgat-Seon Y, Geary CM, Sheel AW. The
424 Mechanics of Breathing during Swimming. *Med Sci Sport Exerc*. 2019;51(7):1467-
425 1476. doi:10.1249/MSS.0000000000001902
- 426 24. Courteix D, Obert P, Lecoq AM, Guenon P, Koch G. Effect of intensive swimming
427 training on lung volumes, airway resistances and on the maximal expiratory flow-
428 volume relationship in prepubertal girls. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*.
429 1997;76(3):264-269. doi:10.1007/s004210050246
- 430 25. Wagner PD. Why doesn't exercise grow the lungs when other factors do? *Exerc*
431 *Sport Sci Rev*. 2005;33(15):3-8.
- 432 26. MacIntyre N, Crapo RO, Viegi G, et al. Standardisation of the single-breath
433 determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J*.
434 2005;26(4):720-735. doi:10.1183/09031936.05.00034905
- 435 27. Hanel B, Clifford PS, Secher NH. Restricted postexercise pulmonary diffusion

- 436 capacity does not impair maximal transport for O₂. *J Appl Physiol*.
437 1994;77(5):2408-2412. doi:10.1152/jappl.1994.77.5.2408
- 438 28. Lomax ME, McConnell AK. Inspiratory muscle fatigue in swimmers after a single
439 200 m swim. *J Sports Sci*. 2003;21(8):659-664.
440 doi:10.1080/0264041031000101999
- 441 29. Bates ML, Farrell ET, Eldridge MW. The Curious Question of Exercise-Induced
442 Pulmonary Edema. *Pulm Med*. 2011;2011:1-7. doi:10.1155/2011/361931
- 443 30. Hopkins SR, Schoene RB, Henderson WR, Spragg RG, Martin TR, West JB.
444 Intense exercise impairs the integrity of the pulmonary blood-gas barrier in elite
445 athletes. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155(3):1090-1094.
446 doi:10.1164/ajrccm.155.3.9116992
- 447 31. Koizumi T, Roselli RJ, Parker RE, Hermo-Weiler CI, Banerjee M, Newman JH.
448 Clearance of filtered fluid from the lung during exercise: Role of hyperpnea. *Am J*
449 *Respir Crit Care Med*. 2001;163(3 Pt 1):614-618. doi:10.1164/ajrccm.163.3.2004205
- 450 32. Olfert IM, Balouch J, Kleinsasser A, et al. Does gender affect human pulmonary
451 gas exchange during exercise? *J Physiol*. 2004;557(2):529-541.
452 doi:10.1113/jphysiol.2003.056887
- 453 33. Sheel AW, Richards JC, Foster GE, Guenette JA. Sex differences in respiratory
454 exercise physiology. *Sport Med*. 2004;34(9):567-579. doi:10.2165/00007256-
455 200434090-00002
- 456 34. Harms CA, McClaran SR, Nিকেle GA, Pegelow DF, Nelson WB, Dempsey JA.
457 Exercise-induced arterial hypoxaemia in healthy young women. *J Physiol*.
458 1998;507(2):619-628. doi:10.1111/j.1469-7793.1998.619bt.x
- 459 35. Medarov BI, Pavlov VA, Rossoff L. Diurnal variations in human pulmonary
460 function. *Int J Clin Exp Med*. 2008;1(3):267-273.
461 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19079662>
462 <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC2592592>.
- 463 36. Frey TM, Crapo RO, Jensen RL, Elliott CG. Diurnal variation of the diffusing
464 capacity of the lung: Is it real? *Am Rev Respir Dis*. 1987;136(6):1381-1384.
465 doi:10.1164/ajrccm/136.6.1381
- 466 37. Simpson AJ, Romer LM, Kippelen P. Exercise-induced dehydration alters
467 pulmonary function but does not modify airway responsiveness to dry air in athletes
468 with mild asthma. *J Appl Physiol*. 2017;122(5):1329-1335.

469 doi:10.1152/jappphysiol.01114.2016
470 38. Drobic F, Garcia-Alday I, Banquells M, Bellver M. Interstitial Pulmonary Edema
471 and Acetazolamide in High-Performance Sport: A Case Report. *Arch*
472 *Bronconeumol.* 2018;54(11):584-585. doi:10.1016/j.arbres.2018.02.015
473
474
475 *Conflicts of interest* — The authors certify that there is no conflict of interest with any
476 financial organization regarding the material discussed in the manuscript.
477
478 *Funding* — The authors report no involvement in the research by the sponsor that could
479 have influenced the outcome of this work.
480
481 *Authors' contributions* — Author A and author C have given substantial contributions to
482 the conception or the manuscript design, author B and author D to acquisition, analysis
483 and data interpretation. All authors have participated to drafting the manuscript, but author
484 A revised it critically. All authors read and approved the final version of the manuscript.
485
486 *Acknowledgements* — The authors would like to thank all participants for their time and
487 commitment in undertaking this study and the coaches from the Catalanian Swimming
488 Federation, Luis Rodriguez and Marc Tribulietx, for their collaboration during the study.
489 We would also like to thank Ganshorn Medizin Electronic GmbH for lending us the
490 technical equipment to conduct this research. We are grateful to Dr. Christopher Evans at
491 the SAL (*Servei d'Assessorament Lingüístic*) of the University of Barcelona for his help
492 with editing the text.
493

Artículo IV. Changes in Lung Diffusing Capacity of Elite Artistic Swimmers During Training

STATUS

- Accept (19-Jun-2020)

Changes in Lung Diffusing Capacity of Elite Artistic Swimmers During Training

Authors

Iker García^{1, 2}, Franchek Drobnic³, Victoria Pons², Ginés Viscor¹

Affiliations

- 1 Secció de Fisiologia, Departament de Biologia Cel·lular, Fisiologia i Immunologia, Facultat de Biologia, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain
- 2 Departament de Fisiologia i Nutrició, Centre d'Alt Rendiment, Sant Cugat Del Valles, Spain
- 3 Medical Services, Shenhua Greenland FC, Shanghai, China

Key words

diffusing capacity, lung diffusing capacity for carbon monoxide (DLCO), artistic swimming, synchronized swimming, swimming-induced pulmonary oedema (SIPO)

accepted 19.06.2020

Bibliography

Int J Sports Med

DOI 10.1055/a-1212-1020

Published online: 2020

ISSN 0172-4622

© 2020, Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Correspondence

Iker García

Departament de Biologia Cel·lular, Fisiologia i Immunologia, Facultat de Biologia, Universitat de Barcelona,

Avinguda Diagonal 643

08007 Barcelona,

Spain

Tel.: 660795805, Fax : 660795805

ikergarciaaldy@gmail.com

ABSTRACT

Artistic swimmers (AS) are exposed to repeated apnoeas in the aquatic environment during high intensity exercise provoking specific physiological responses to training, apnoea, and immersion. This study aimed to evaluate the changes in lung diffusing capacity in AS pre-, mid- and post-training in a combined session of apnoeic swimming, figures and choreography. Eleven elite female AS from the Spanish national team were the study's participants. The single-breath method was used to measure lung diffusing capacity for carbon monoxide (DL_{CO}) and one-way repeated measures ANOVA was utilized to evaluate the statistical analysis. Basal values of DL_{CO} were higher than normal for their age and height (33.6 ± 4.9 mL · min⁻¹ · mmHg⁻¹; 139 ± 19 %) and there were a significant interaction between DL_{CO} and AS training ($\eta^2_p = 0.547$). After the apnoeic swimming (mid-training) there was an increase in DL_{CO} from basal to 36.7 ± 7.3 mL · min⁻¹ · mmHg⁻¹ (p = 0.021), and after the figures and choreography (post-training) there was a decrease compared to mid-training (32.3 ± 4.6 mL · min⁻¹ · mmHg⁻¹, p = 0.013). Lung diffusing capacity changes occur during AS training, including a large increase after apnoeic swimming. There were no differences in lung diffusing capacity from pre- to post-training, although large inter-individual variability was observed.

Introduction

Artistic swimming is an extremely demanding sport which combines swimming, artistic skills, power and flexibility. The artistic swimming routines require precise synchronized movements above and below the water surface thus combining apnoeic and non-apnoeic periods. The competitive routines last 3–4 min and artistic swimmers (AS) may spend 50–65 % of the total time with their faces underwater [1, 2]. Water immersion of the body produces a physiological response known as a diving response [3],

which induces changes at cardiovascular and respiratory level, including redistribution of regional blood flow to the body core, peripheral vasoconstriction, increase in arterial blood pressure, and decrease in cardiac output [4]. While AS can hold their breath for a longer time, and have greater lung capacity than control subjects [5, 6], to the best of our knowledge, no study has described the lung diffusing capacity presented by AS or the lung functional changes produced during artistic swimming training.

Artistic swimmers (AS) spend part of their training in regular surface swimming. The swimming respiratory mechanics consist of a rapid out-of-water phase of forced inhalation and a relaxed underwater phase of prolonged exhalation provoking swimmers to establish a "controlled breathing pattern" which must be coordinated with the stroke movements [7]. Swimmers have larger lungs and higher diffusing capacity than other athletes [7]. However, swimming training may provoke a decrease in lung diffusing capacity (unpublished) and it may trigger mechanical stress failure leading to *Swimming-Induced pulmonary oedema (SIPO)* during the practice [8]. This condition is characterized by an extravasation of fluid to the interstitial space caused by a disruption of the capillary-alveolar barrier under high pulmonary arterial pressure and high capillary blood flow in the central circulation [9]. Both physiological conditions are stimulated by swimming exercise, apnoeic periods and immersion, which are some specific characteristics of artistic swimming [10].

The diffusion capacity for carbon monoxide (DL_{CO}) describes the conductance of gas from the alveolar air to the capillaries and provides a measure of gas transfer in the lungs [11]. A decrease in DL_{CO} has been observed after exercise [12–14] although to the best of our knowledge, water-based exercise has not been considered. The reasons for the decrease in lung diffusion are unclear, but the more plausible explanations are the redistribution of central blood volume to peripheral areas [15] and/or the occurrence of a lung interstitial oedema [13].

The question faced by this study is whether recurrent mechanical stress in the lungs during AS training lead to lung function alterations, given the large number of repeated apnoeas that these athletes accomplish during training [16]. Therefore the aim of the study is to describe (i) the parameters presented in lung capacity and diffusion in elite female AS and (ii) the changes provoked by artistic swimming training in the pulmonary alveoli-capillary diffusion measuring DL_{CO} and other pulmonary parameters at the middle (after the apnoeic swimming) and at the end of the training session (after the figures and choreography).

Materials and Methods

Participants

The participants were 11 international level AS. All of them were members of the Spanish national team. All of them have participated in European and World Championships and some of them have been World and Olympic medallists. They were all female ranged from 16 to 24 years old and they had a training schedule of 40 h per week. Training routines consisted in water-based artistic skills, swimming training, choreography, stretching sessions, strength training and physical conditioning. The AS participants did not present with any symptoms of respiratory discomfort (cough, wheezing, or shortness of breath) during training.

Anthropometrical and physiological characterization

At the beginning of the study, a physical evaluation was made to characterize the sample of elite artistic swimmers, including a spirometric test, anthropometrical measurements and an incremental maximal test. Spirometry was performed to calculate lung

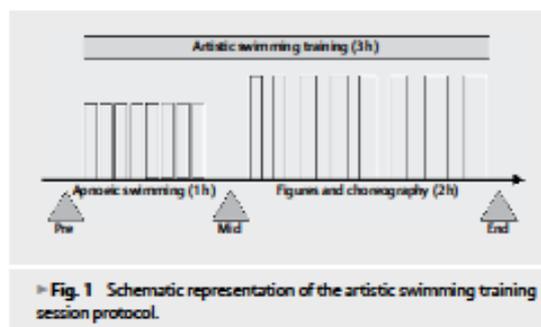
volumes and flows in accordance with ATS/ERS Guidelines [17]. Anthropometric measurements were obtained by the same experienced technician following the principles of the International Society for the Advancement of Kinanthropometry (ISAK). Skinfold measurement included triceps, subscapular, biceps, suprailiac, abdominal, thigh, and medial calf. The incremental test used to determine maximal oxygen consumption (VO_{2max}) and maximal exercise ventilation (V_{Emax}) was performed on a cycle ergometer starting at 50 watts (W) and increasing by 25 W per minute until exhaustion. It must be mentioned that the VO_{2max} may have been underestimated because the maximum incremental tests were carried out on a cycle ergometer. Some studies have addressed this concern and have shown mixed results. Lobenius et al. [18] found different VO_{2max} with a 10% decrease in cycle ergometer versus water-based exercise while Engelmann et al. [19] found a similar VO_{2max} in both modalities.

Experimental design

The participants performed two DL_{CO} measurements before the start of the study to become familiar with the method. The computerized spirometer used to evaluate lung capacity and diffusion was placed in a room 20 m away from the pool. On the day of the study, the participants were called 15 min before the beginning of the training to assess their diffusing capacity.

The artistic swimming session lasted for 3 h including a first part of apnoeic swimming and a second part of figures and choreography (► Fig. 1). The apnoeic swimming was composed of 2000 m of interval swimming at moderate intensity breathing bilaterally every 5, 7 or 9 strokes. The main part of the apnoeic swimming was composed of 4 blocks of 6 sets of 60 m with a recovery period of 30-s between sets and 1 min between blocks. The participants were instructed to return to the examination room in the first minute after the end of the apnoeic swimming part of the training. After that, the AS spent 2 h practicing the figures and choreography of their artistic routine, an interval type of training with large apnoeic periods (from 8-s to 24-s) during sets of 90-s to 3 min at maximal intensity and long rest periods between sets (3–6 min). At the end of the training, AS performed 3 sets of the whole artistic routine (~3 min) at maximal intensity before returning to the examination room to again test their lung diffusing capacity.

An important point of this study was to evaluate DL_{CO} as quickly as one minute after the participants had stopped exercising. To achieve this, they came to the examination room one by one while the rest of their teammates kept swimming (in the mid-measure-



ment) and practising the routine individually (in the post-measurement) until it was their turn to be evaluated. In each condition, the first "grade A" manoeuvre was considered, as identified by the system [17]. If the measure was not considered as "grade A", at least 4 min were allowed to ensure adequate washout of the gases before the repetition of the test. In addition, the haemoglobin (Hb) concentration was determined from a small blood sample obtained by venepuncture to adjust DL_{CO} to individual parameters before the beginning of the training.

Pulmonary function measurements

The procedure used to obtain lung diffusing capacity (DL_{CO}) parameters was the single-breath method, for which a computerized spirometer (Ganshorn, PowerCube Diffusion+, Niederlauer, Germany) was attached to a gas mixture cylinder to find the diffusing lung capacity of the participants. This method involves measuring the uptake of CO from the lung over a short breath-holding period to calculate DL_{CO} . The recommendations made in a recent joint statement by the American Thoracic Society (ATS) and the European Respiratory Society (ERS) were followed [17]. The participants were placed in a seated position, with a mouthpiece and nose-clip in place throughout the test procedure. The test started with tidal breathing for 2–4 breaths until the subject felt comfortable with the mouthpiece. Then the DL_{CO} manoeuvre began with an unforced exhalation to residual volume (RV). At RV the subject's mouthpiece was connected to a source of test gases, and the subject inhaled rapidly to maximal inspiration. After that, the participant was asked to hold their breath for 10 s and then exhale completely without interruption in less than 4 s and to continue with a tidal breath to finish the test. The test gases used to calculate pulmonary function and diffusing capacity were 0.3 % of CO, 11 % of a tracer inert gas (He) used to measure alveolar volume (VA) and the initial alveolar CO, and a mixture of 20.9 % of O₂ balanced with N₂. In addition, transfer coefficient of the lung for carbon monoxide (K_{CO}), total lung capacity (TLC), vital capacity inspired (VC_{IN}), and RV were calculated and the percentage predicted by age and height (%-predicted) for pulmonary parameters were considered accordingly with the supplementary material from Stanojevic et al. [20].

Ethical considerations

The study protocol and procedures were approved by the Clinical Research Ethics Committee at the Direcció General de l'Esport of the Catalanian Sports Council. All the participants were informed of the purpose, protocol, and procedures before informed consent was obtained from them or their representatives. The study was carried out according to the Declaration of Helsinki for human experimentation and we confirm that the study meets the journal's ethical standards [21].

Statistical analysis

Data are reported as mean values \pm standard deviation (SD) [95 % CI (confidence interval)]. The Shapiro-Wilk test was used to establish the normal distribution of the sample. Differences in pulmonary parameters between pre-, mid- and post-training conditions were analysed using one-way repeated measures analysis of variance (ANOVA) and, in case of detecting statistical effects ($p < 0.05$), Bonferroni comparisons were performed. Effect sizes as partial eta

squared (η^2_p) values were employed to present the magnitude of differences with 0.01, 0.06 and above 0.15 thresholds for the trivial, small, medium and large effects, respectively [22]. Statistical power (sp) was also calculated. The Mauchly's test of sphericity was performed for the effect of the conditions in the DL_{CO} values, and if violated ($p < 0.05$), a Greenhouse-Geisser correction was applied. The software package used for the statistical analysis was SPSS v26 (IBM SPSS Statistics).

Results

Anthropometrical and physiological description

► **Table 1** shows a description of the physical, anthropometric and spirometric characteristics from our sample of 11 elite female artistic swimmers as mean values \pm SD [95 % CI].

Changes in pulmonary function during artistic swimming training

Changes in lung diffusing capacity and lung volume during AS training are shown in ► **Table 2**. Basal lung capacity and diffusing capacity of elite artistic swimmers were higher than those predicted by age and height with a large variation inter-subjects, including DL_{CO} ($139 \pm 19\%$), K_{CO} ($109 \pm 14\%$) and VA ($125 \pm 7\%$).

There was a significant interaction between changes in DL_{CO} and AS training, ($F_{1,12, 11,22} = 12.06$, $p = 0.001$, $\eta^2_p = 0.547$, $sp = 0.916$; ► **Fig. 2**). Regarding the comparison by pairs, there was a significant increase in DL_{CO} from pre-training to mid-training (33.6 ± 4.9 to 36.7 ± 7.3 mL \cdot min⁻¹ \cdot mmHg⁻¹, $p = 0.021$), and there was a significant decrease from mid- to post-training (36.7 ± 7.3 to 32.3 ± 4.6 mL \cdot min⁻¹ \cdot mmHg⁻¹, $p = 0.013$). However there were no significant differences in DL_{CO} from pre-training to post-training (33.6 ± 4.9 to 32.3 ± 4.6 mL \cdot min⁻¹ \cdot mmHg⁻¹, $p = 0.086$).

There was a similar interaction between changes in K_{CO} and AS training ($F_{2,20} = 11.87$, $p = 0.001$, $\eta^2_p = 0.541$, $sp = 0.986$; ► **Fig. 2**). Regarding the multiple comparison by pairs, there was a significant increase in K_{CO} from pre-training to mid-training (5.14 ± 0.66 to $5.51 \pm$

► **Table 1** Anthropometrical and physiological description of the elite female artistic swimmers.

	Artistic swimmers (n = 11)
Age (y)	20.3 \pm 3.5 [2.0]
Height (cm)	170.8 \pm 4.4 [2.5]
Body weight (kg)	57.5 \pm 6.1 [3.5]
BMI (kg \cdot m ⁻²)	19.7 \pm 1.7 [0.9]
6 skinfold (mm)	74.5 \pm 8.4 [4.8]
VO ₂ max (mL \cdot kg ⁻¹ \cdot min ⁻¹)	45.9 \pm 4.8 [2.6]
V _E max (L \cdot min ⁻¹)	96.5 \pm 20.9 [11.4]
FVC (L)	4.46 \pm 0.5 [0.27]
FVC (%-predicted)	106.9 \pm 10 [5.8]
FEV1 (L)	3.7 \pm 0.5 [0.3]
FEV1 (%-predicted)	104.3 \pm 15 [8.8]
FEV1/FVC	82.4 \pm 8.9 [5.3]
PEF (L \cdot s ⁻¹)	6.8 \pm 1.3 [0.8]
FEF 25–75 (L \cdot s ⁻¹)	3.6 \pm 1.0 [0.6]
Data are described as mean values \pm SD [95 % CI].	

► **Table 2** Changes in lung diffusing capacity and lung volume parameters during artistic swimming training from pre-, to mid-, to post-training.

	Artistic swimmers (n = 11)		
	Pre	Mid	Post
DL _{CO} (mL · min ⁻¹ · mmHg ⁻¹)	33.6 ± 4.9 [2,7]	36.7 ± 7.3 [4,3] ^a	32.3 ± 4.6 [2,5] ^b
DL _{CO} (%-predicted)	139 ± 19 [9]	152 ± 29 [15]	135 ± 17 [9]
K _{CO} (mL · min ⁻¹ · mmHg ⁻¹ · L ⁻¹)	5.14 ± 0.66 [0.39]	5.51 ± 0.91 [0.54] ^a	4.89 ± 0.64 [0.38] ^b
K _{CO} (%-predicted)	109 ± 14 [8]	116 ± 19 [11]	105 ± 13 [8]
VA (L)	6.43 ± 0.44 [0.26]	6.62 ± 0.50 [0.29]	6.51 ± 0.50 [0.30]
VA (%-predicted)	125 ± 7 [4]	128 ± 9 [6]	126 ± 9 [5]
TLC (L)	6.56 ± 0.43 [0.26]	6.74 ± 0.51 [0.30]	6.64 ± 0.51 [0.30]
TLC (%-predicted)	123 ± 11 [7]	129 ± 11 [6]	124 ± 14 [8]
VC _N (L)	4.96 ± 0.32 [0.19]	4.91 ± 0.42 [0.25]	4.98 ± 0.46 [0.27]
VC _N (%-predicted)	129 ± 10 [6]	125 ± 11 [7]	127 ± 11 [7]
RV (L)	1.60 ± 0.33 [0.19]	1.84 ± 0.35 [0.21] ^a	1.65 ± 0.27 [0.16] ^b
RV (%-predicted)	119 ± 26 [15]	138 ± 31 [18]	124 ± 24 [14]

Data are described as mean values ± SD [95% CI]. a: Significantly higher than Pre (p < 0.05). b: Significantly lower than Mid (p < 0.05).

0.91 mL · min⁻¹ · mmHg⁻¹ · L⁻¹, p = 0.034), and there was a significant decrease from mid- to post-training (5.51 ± 0.91 to 4.89 ± 0.64 mL · min⁻¹ · mmHg⁻¹ · L⁻¹, p = 0.008). Also, there were no significant differences in K_{CO} from pre-training to post-training (5.14 ± 0.66 to 4.89 ± 0.64 mL · min⁻¹ · mmHg⁻¹ · L⁻¹, p = 0.069).

Regarding lung volumes parameters, there were no changes during AS training in VA (p = 0.167), TLC (p = 0.169), and VC_N (p = 0.700). Lastly, there was a significant interaction between changes in RV and AS training (F_{2,20} = 10.50, p = 0.001, η²_p = 0.512, sp = 0.974). Regarding the multiple comparison by pairs, there was a significant increase in RV from pre-training to mid-training (1.60 ± 0.33 to 1.84 ± 0.35 L, p = 0.010), and a significant decrease from mid- to post-training (1.84 ± 0.35 to 1.65 ± 0.27 L, p = 0.008), but there was no significant differences from pre-training to post-training (1.60 ± 0.33 to 1.65 ± 0.27 L, p = 1.000).

Discussion

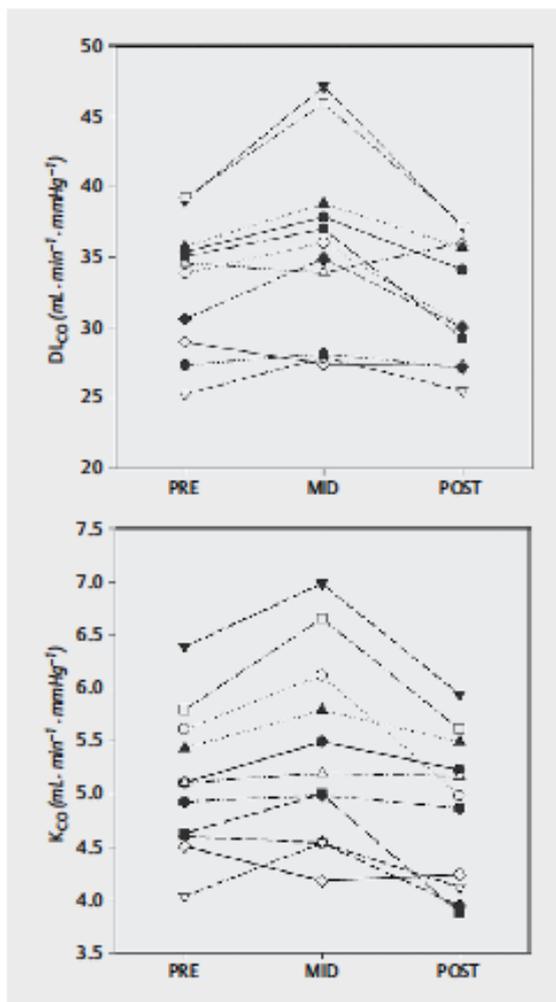
Artistic swimmers (AS) presented higher values in pulmonary function compared to the reference values for their age and height. Changes in DL_{CO} occur during AS training, including a large increase after apnoeic swimming in the middle of the training and a decrease after figures and choreography at the end of the training. However, there were no significant differences in lung diffusing capacity from pre- to post-training, although large inter-individual variability was found.

Lungs are involved in oxygen delivery during activities with apnoeic periods such as artistic swimming. However, to the best of our knowledge only two studies have analysed some physiological data of lung capacity in AS showing that they can hold their breath for a longer time, and they have greater vital capacity (VC), total lung capacity (TLC), forced expiratory volume (FEV) and forced expiratory volume in one second (FEV1) than the general population [5, 6]. When comparing our results with the pulmonary evaluation made by Roby et al. [23] in 1983 with Olympic champions from the US, some differences can be described. Our sample shows higher DL_{CO} and VA, but lower K_{CO} than the leading world AS from that

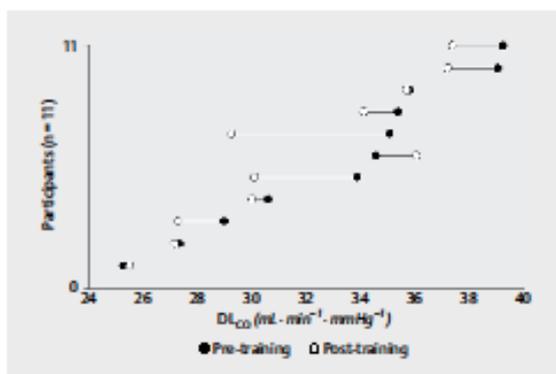
time. This is probably because AS now train their physical capacities harder than they did in the 1980s.

The singular training challenges faced by AS can be summarized as a high metabolic demand with recurrent apnoeic periods within the aquatic environment which provoke a bradycardic response and blunted hypoxic ventilatory response (HVR) [24]. This condition may stress the respiratory system via lung hyperinflated manoeuvres, hypoxemia [25], and mechanical loading [5]. Although land-based sports have not been associated with lung growth, hypoxia or mechanical strain may stimulate lung growth [26]. Hence the exposure to repeated apnoeas in a water-based environment could be the reason why swimmers [7], apnoeic divers [27], and artistic swimmers [6] had larger lung capacity and diffusion than land-based athletes. A longitudinal study must still be performed to evaluate whether these differences are because of swimming training or genetic influence.

In our study, apnoeic swimming training increased lung diffusing capacity compared to pre-training (+9.2%). This type of training demands a high metabolic rate combined with relatively short apnoeic periods (5-s to 12-s) which require low respiratory frequency and high tidal volume, a breathing pattern that involves high inspiratory muscle strength [28]. As cardiac output (Q) increases to meet O₂ delivery requirements during exercise, the increase in right ventricular pressure results in an increase in pulmonary arterial pressure (PAP), which in turn provokes a recruitment and distension of the pulmonary capillaries [29] increasing alveolar-capillary surface area available for gas exchange [30, 31]. The increase in DL_{CO} during exercise has been attributed to an increase in pulmonary capillary blood volume (Vc) and a better matching between tissue and erythrocyte surfaces, rather than an increase in D_M [32]. However, the greater DL_{CO} improvement found in endurance athletes compared to non-athletes has also been associated with the increase in membrane diffusing capacity (D_M) [29] suggesting that endurance athletes have a better response in alveolar-capillary membrane that facilitates the transfer of O₂ during exercise which may be in accordance with the increase of K_{CO} in AS after the apnoeic swimming training.



► Fig. 2 Changes in lung diffusing capacity (DL_{CO} and K_{CO}) from pre-, to mid-, to end of the training in female elite artistic swimmers.



► Fig. 3 Intra-individual changes in DL_{CO} from pre-training to post-training in each one of the 11 artistic swimmers.

Later, the figures and choreography training provoked a decrease in DL_{CO} from mid- to post-training (-13.6%), but no differences were found from pre- to post-training. This type of training is characterized by high intensity bouts of exercise with large apnoeic periods (8-s to 24-s) and long rest periods. The results are inconclusive since a slight, but no significant decrease (-4.0%) is appreciated, and 9 of 11 AS had a decrease in DL_{CO} and K_{CO} after training. Also, a large inter-individual variability is presented (► Fig. 3), including 5 AS with a large decrease in DL_{CO} after training (-5 to -20%), 4 AS with small decrease after training (-0.7 to -3.7%) and 2 AS with a small increase after training ($+1.1$ to $+4.1\%$).

The literature is consistent regarding the decrease in DL_{CO} after training in land-based exercise [12–14, 33], and we have found similar results in swimmers after training with a consistent and significant decrease (-2.5%) in a large population of 21 participants along 207 pre- to post-training evaluations (under revision). The first possible explanation of this decrease is the redistribution of the blood flow to the peripheral tissues after the training through a reduction in central and pulmonary blood volume after exercise [34], and a significant redistribution of fluid shift from the thorax to the peripheral vascular space [15]. However, we measure DL_{CO} just one minute after exercise, and we showed a slight, but not significant increase in VA and TLC after swimming (► Table 2). This suggests higher capillary recruitment in the lungs post-training compared to pre-training and evidences the inconsistency of this hypothesis in our case. The second possible explanation of this decrease in DL_{CO} is swimming-induced pulmonary oedema (SIPO), in which extravasation of fluid to the lung extravascular space is produced under a condition of high capillary flow and pressure [9, 35]. Besides, SIPO could occur in a subclinical manner since AS present some predisposing risk factors such as exercise, hypoxic exposure and immersion [10].

Limitations

In the literature, some AS have complained of cough, dizziness, and even momentary black-out [2, 36] suggesting undesirable levels of hypoxia, hypersensitivity to chlorine, or a respiratory condition. In addition, the respiratory redox-state of swimmers can be affected by chronic exposures to chlorinated pools, to a greater extent than land-based athletes [37]. None of the athletes enrolled in this study suffered from asthma or allergy, nor did they present signs or symptoms of bronchial hyperreactivity associated with the practice of their sport. All of them showed baseline functional tests within the normal range. For this reason, it was not considered necessary to perform tests for bronchial reactivity, bronchodilator, methacholine, cold air or voluntary isocapnic hyperventilation. However, we do not know whether, even without showing the symptoms associated with exposure to chlorine derivatives, any of them could be hyperreactive [38].

To the best of our knowledge, this is the first study that evaluate pulmonary function in relation to AS training, although we did not measure either D_{50} or V_C that would have provided a deeper explanation of the changes in lung diffusing capacity [39]. Further studies should contemplate the inter-individual response to AS training in lung diffusing capacity in combination with direct techniques, such as imaging techniques, that would be the most suit-

able approach for demonstrating the presence of a mild perturbation in extravascular fluid balance [40].

Conclusion

In summary, lung diffusing capacity changes occur during AS training, including a large increase after apnoeic swimming in the middle of the training. Regarding the pre- vs post- comparison, there were no significant differences, but it could be interesting to monitor individual cases since large variability can be appreciated, including some AS with a large decrease in lung diffusing capacity after the routines and choreography. However, artistic swimmers show larger lungs and higher diffusing capacity than reference values. Therefore, the decrease in DL_{CO} after training, in the case of representing a real physiological detriment, does not lead to a clinical impairment of the alveolar-capillary function.

Acknowledgement

The authors would like to thank all participants for their time and commitment in undertaking this study and the coach from the Royal Spanish Swimming Federation, Mayuko Fujiki, for the collaboration during the study. Also we would like to thank Gashorn Medical Technologies for the collaboration lending us the technical equipment to develop the study. We are grateful to Dr. Christopher Evans from the SAL (Servei d'Assessorament Lingüístic) of the University of Barcelona and Mrs. Lynette Stewart for his help with editing the text.

Conflict of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

References

- Alentejano T, Marshall D, Bell G. A time-motion analysis of elite solo synchronized swimming. *Int J Sports Physiol Perform* 2008; 3: 31–40
- Davies BN, Donaldson GC, Joels N. Do the competition rules of synchronized swimming encourage undesirable levels of hypoxia? *Br J Sports Med* 1995; 29: 16–19
- Schagatay E, Van Kampen M, Emanuelsson S et al. Effects of physical and apnea training on apneic time and the diving response in humans. *Eur J Appl Physiol* 2000; 82: 161–169
- Ferretti G, Costa M. Diversity in and adaptation to breath-hold diving in humans. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 2003; 136: 205–213
- Alentejano TC, Marshall D, Bell GJ. Breath holding with water immersion in synchronized swimmers and untrained women. *Res Sports Med* 2010; 18: 97–114
- Bjurstrom RL, Schoene RB. Control of ventilation in elite synchronized swimmers. *J Appl Physiol* (1985) 1987; 63: 1019–1024
- Mickleborough TD, Stager JM, Chatham K et al. Pulmonary adaptations to swim and inspiratory muscle training. *Eur J Appl Physiol* 2008; 103: 635–646
- Hohmann E, Glatt V, Tetsworth K. Swimming induced pulmonary oedema in athletes – a systematic review and best evidence synthesis. *BMC Sports Sci Med Rehabil* 2018; 10: 18
- Shupak A, Weiler-Ravell D, Adir Y et al. Pulmonary oedema induced by strenuous swimming: A field study. *Respir Physiol* 2000; 121: 25–31
- Marabotti C, Claloni D, Pingitore A. Environment-induced pulmonary oedema in healthy individuals. *Lancet Respir Med* 2017; 5: 374–376
- Hegewald MJ. Diffusing capacity. *Clin Rev Allergy Immunol* 2009; 37: 159–166
- Baldi JC, Dacey MJ, Lee MJ et al. Prior maximal exercise decreases pulmonary diffusing capacity during subsequent exercise. *Int J Sports Med* 2014; 35: 982–986
- Johns DP, Berry D, Maskrey M et al. Decreased lung capillary blood volume post-exercise is compensated by increased membrane diffusing capacity. *Eur J Appl Physiol* 2004; 93: 96–101
- Sheel AW, Coultis KD, Potts JE et al. The time course of pulmonary diffusing capacity for carbon monoxide following short duration high intensity exercise. *Respir Physiol* 1998; 111: 271–281
- Hanel B, Teunissen I, Rabal A et al. Restricted postexercise pulmonary diffusion capacity and central blood volume depletion. *J Appl Physiol* (1985) 1997; 83: 11–17
- Mijačka T, Dujic Z. Sports-related lung injury during breath-hold diving. *Eur Respir Rev* 2016; 25: 506–512
- Graham BL, Brusasco V, Burgos F et al. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J* 2017; 49: 1600016
- Lobenius K. Physiological differences during exercise in water and on cycle ergometer for synchronised swimmers. In: Chatard J-C (Ed) *Biomechanics and Medicine in Swimming IX*. Saint-Étienne: University of Saint-Étienne; 2002; 539–544
- Engelmann LL, Liedtke GV, de Souza Castro F. Oxygen uptake in water polo, comparison and agreement in cycle ergometer and eggbeater kick: A pilot study. *Motriz J Phys Ed* 2016; 22: 211–216
- Stanojevic S, Graham BL, Cooper BG et al. Official ERS technical standards: Global Lung Function Initiative reference values for the carbon monoxide transfer factor for Caucasians. *Eur Respir J* 2017; 50: 1700010
- Hartts DJ, Macswain A, Atkinson G. Ethical standards in sport and exercise science research: 2020 update. *Int J Sports Med* 2019; 40: 813–817
- Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences* (2nd ed). Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates; 1988
- Roby FB, Buono MJ, Constable SH. Physiological characteristics of champion synchronized swimmers. *Phys Sportsmed* 1983; 11: 136–147
- Vlana E, Bentley DJ, Logan-Sprenger HM. A Physiological overview of the demands, characteristics, and adaptations of highly trained artistic swimmers: A literature review. *Sport Med Open* 2019; 5: 16
- Masuda Y, Yoshida A, Hayashi F et al. The ventilatory responses to hypoxia and hypercapnia in the Ama. *Jpn J Physiol* 1981; 31: 187–197
- Wagner PD. Why doesn't exercise grow the lungs when other factors do? *Exerc Sport Sci Rev* 2005; 33: 3–8
- Schagatay E, Richardson MX, Lodin-Sundström A. Size matters: Spleen and lung volumes predict performance in human apneic divers. *Front Physiol* 2012; 3: 173
- Leahy MG, Summers MN, Peters CM et al. The mechanics of breathing during swimming. *Med Sci Sports Exerc* 2019; 51: 1467–1476
- Tedjasaputra V, Bouwsema MM, Stickland MK. Effect of aerobic fitness on capillary blood volume and diffusing membrane capacity responses to exercise. *J Physiol* 2016; 594: 4359–4370
- Hsia CCW. Recruitment of lung diffusing capacity. *Chest* 2002; 122: 1774–1783
- Jorgenson CC, Coffman KE, Johnson BD. Effects of intrathoracic pressure, inhalation time, and breath hold time on lung diffusing capacity. *Respir Physiol Neurobiol* 2018; 258: 69–75

- [32] 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
- [33] McKenzie DC, Lama IL, Potts JE et al. The effect of repeat exercise on pulmonary diffusing capacity and EIH in trained athletes. *Med Sci Sports Exerc* 1999; 31: 99–104
- [34] Hanel B, Clifford PS, Secher NH. Restricted postexercise pulmonary diffusion capacity does not impair maximal transport for O₂. *J Appl Physiol* (1985) 1994; 77: 2408–2412
- [35] Snyder EM, Beck KC, Hulsebus ML et al. Short-term hypoxic exposure at rest and during exercise reduces lung water in healthy humans. *J Appl Physiol* (1985) 2006; 101: 1623–1632
- [36] Mountjoy M. The basics of synchronized swimming and its injuries. *Clin Sports Med* 1999; 18: 321–336
- [37] Arandeda OF, Contreras-Briceño F, Cavada G et al. Swimming versus running: effects on exhaled breath condensate pro-oxidants and pH. *Eur J Appl Physiol* 2018; 118: 2319–2329
- [38] Carlsen KH, Anderson SD, Bjermer L et al. Exercise-induced asthma, respiratory and allergic disorders in elite athletes: Epidemiology, mechanisms and diagnosis: Part I of the report from the Joint Task Force of the European Respiratory Society (ERS) and the European Academy of Allergy and Clinic. *Allergy* 2008; 63: 387–403
- [39] Manier G, Molnar J, Stoicheff H. Pulmonary diffusing capacity after maximal exercise. *J Appl Physiol* (1985) 1993; 2580–2585
- [40] Cogo A, Misencchi G. Pro: Most climbers develop subclinical pulmonary interstitial edema. *High Alt Med Biol* 2011; 12: 121–124

Artículo V. Lung Diffusion in a 14-Day Swimming Altitude
Training Camp at 1850 Meters

Decision Accept in current form



Article

Lung Diffusion in a 14-Day Swimming Altitude Training Camp at 1850 Meters

Iker Garcia ^{1,2}, Franchek Drobnic ³, Teresa Galera ¹, Victoria Pons ² and Ginés Viscor ^{1,*}

¹ Secció de Fisiologia, Departament de Biologia Cel·lular, Fisiologia i Immunologia, Facultat de Biologia, Universitat de Barcelona, Av. Diagonal, 643, E-08028 Barcelona, Spain; iker Garcia alday@gmail.com (I.G.); teresa.galera@gmail.com (T.G.)

² Centre d'Alt Rendiment (CAR) de Sant Cugat, Av. Alcalde Barnils s/n, E-08173 Sant Cugat del Vallés, 08174 Barcelona, Spain; vpons@car.edu

³ Medical Services Shenhua Greenland FC, Shanghai 201315, China; docdrobnic@gmail.com

* Correspondence: gviscor@ub.edu

Received: 26 March 2020; Accepted: 14 May 2020; Published: 17 May 2020



Abstract: Swimming exercise at sea level causes a transient decrease in lung diffusing capacity for carbon monoxide (DL_{CO}). The exposure to hypobaric hypoxia can affect lung gas exchange, and hypoxic pulmonary vasoconstriction may elicit pulmonary oedema. The purpose of this study is to evaluate whether there are changes in DL_{CO} during a 14-day altitude training camp (1850 m) in elite swimmers and the acute effects of a combined training session of swimming in moderate hypoxia and 44-min cycling in acute normobaric severe hypoxia (3000 m). Participants were eight international level swimmers (5 females and 3 males; 17–24 years old; 173.5 ± 5.5 cm; 64.4 ± 5.3 kg) with a training volume of 80 km per week. The single-breath method was used to measure the changes in DL_{CO} and functional gas exchange parameters. No changes in DL_{CO} after a 14-day altitude training camp at 1850 m were detected but a decrease in alveolar volume (VA; 7.13 ± 1.61 vs. 6.50 ± 1.59 L; $p = 0.005$; $d = 0.396$) and an increase in the transfer coefficient of the lung for carbon monoxide (K_{CO} ; 6.23 ± 1.03 vs. 6.83 ± 1.31 mL·min⁻¹·mmHg⁻¹·L⁻¹; $p = 0.038$; $d = 0.509$) after the altitude camp were observed. During the acute hypoxia combined session, there were no changes in DL_{CO} after swimming training at 1850 m, but there was a decrease in DL_{CO} after cycling at a simulated altitude of 3000 m (40.6 ± 10.8 vs. 36.8 ± 11.2 mL·min⁻¹·mmHg⁻¹; $p = 0.044$; $d = 0.341$). A training camp at moderate altitude did not alter pulmonary diffusing capacity in elite swimmers, although a cycling session at a higher simulated altitude caused a certain degree of impairment of the alveolar–capillary gas exchange.

Keywords: pulmonary diffusing capacity; DL_{CO} ; altitude training; swimming; SIPO

1. Introduction

Swimming increases mechanical stress on the pulmonary system since it combines water immersion, exercise and breath-holding periods, leading to subtle changes in the permeability of the lungs [1]. Altitude exposure can be an added physiological challenge on the pulmonary system, raising the susceptibility to pulmonary oedema in combination with exercise, water immersion and hypoxia (Figure 1) [2].

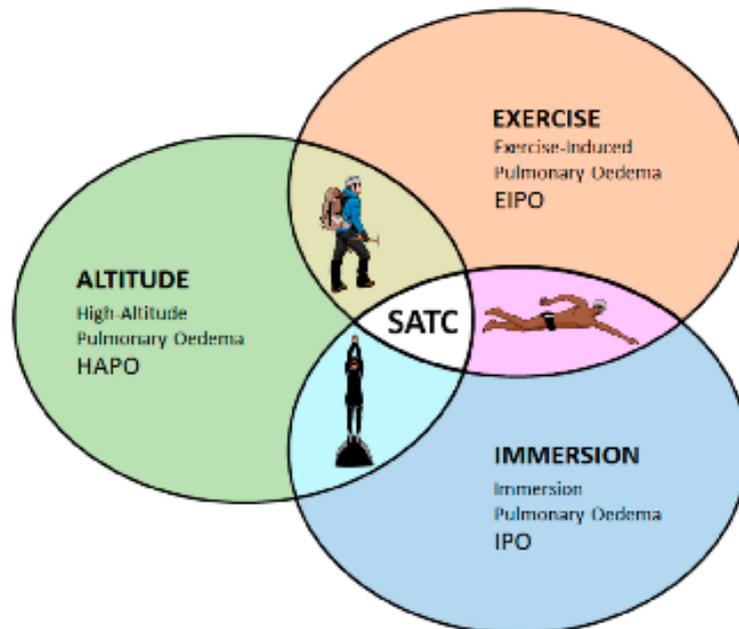


Figure 1. Schematic representation of external stimuli for the development of environmental-induced pulmonary oedema in healthy individuals. At high altitude, mountaineers are exposed to the effects of hypoxic pulmonary vasoconstriction, and increased pulmonary blood flow during exercise, thus developing the risk for high-altitude pulmonary oedema. Breath-holding divers suffer the simultaneous effects of hypoxia, central blood-shift, and chest compression. Swimmers experience hemodynamic changes in pulmonary circulation during exercise, due to regular breath-holding pattern and chest compression. SATC (swimming altitude training camp) combines all three forms of environmental stress that can elicit sub-clinical pulmonary oedema. Based on Marabotti et al. [2].

Endurance training at sea level triggers significant physiological adjustments among cardiovascular, musculoskeletal and haematological systems, but the structural and functional properties of the lung and airways do not change in response to training in land-based sports. However, aquatic sports such as swimming [3–5], artistic swimming [6], and apnoeic diving [7] elicit improvements of the lung capacity and diffusion. During exercise, swimmers are exposed to a reduced frequency breathing against the hydrostatic forces produced by the water, which requires larger inspiration, and it can mimic intermittent hypoxic training where hypercapnia and hypoxia occur [8].

The diffusion capacity for carbon monoxide (DL_{CO}) describes the conductance of gas from the alveolar air to the capillaries and provides a measure of gas transfer in the lungs [9]. Training camps at moderate altitudes are typically utilized among coaches to improve performance at sea level [10]. Different modalities of altitude training have been proposed [11] although Living High–Training High (LHTH) protocol is still the most feasible modality among swimmers due to the logistic limitation to locate an adequate swimming pool at a low altitude closer to the altitude training facility. A possible increase in lung diffusing capacity after altitude exposure would be a favourable adaptation in swimmers by allowing them to maintain gas exchange efficiency at a lower energy cost of breathing [12]. While a superior lung diffusing capacity has been reported in native highlanders [12], at the best of our knowledge, it remains unknown whether a short-term altitude training camp can achieve similar enhancements in pulmonary gas exchange in elite swimmers. Modifications of lung diffusing capacity in lowlanders sojourning at altitude still remain unclear with an overall pattern of minimal changes or a slight transient initial increase or decrease [13,14].

On the other hand, strenuous exercise at sea level may cause transient mild interstitial oedema [15,16], influenced by an increased pulmonary capillary pressure [17], which eventually causes leakage of fluid into the lung interstitium [18]. Accordingly, lung diffusing capacity measured after strenuous exercise at sea level has been reported to be decreased [19–21] which, normally, may not be an inconvenience in the highly-developed lungs from elite swimmers (unpublished) but it still remains unknown whether the exposure to swimming altitude training camps (SATCs) may impair the alveolar–capillary gas exchange. Pulmonary oedema has been related to outdoor swimming and also to high altitude exposure with different specific denominations: *high-altitude pulmonary oedema (HAPO)* and *swimming-induced pulmonary oedema (SIPO)*, although the occurrence rate of lung interstitial oedema under both conditions remains unclear [18,22,23]. The combination of hypoxic pulmonary vasoconstriction, basal hyperventilation at altitude and intense swimming may stress the respiratory system, limiting its functional capacity [24]. Subjects with higher FVC and VA showed more resistance to HAPO than counterparts suggesting that the compensatory rise in ventilation and pulmonary circulation could play a crucial role under environmental stress [25].

The question faced in this study is whether recurrent minor lung injuries could lead to long-term pulmonary deterioration. This could be of great practical importance, given the large number of competitive swimmers who are exposed themselves to repetitive environmental stress during altitude training camps [26]. Altitude training camps are extensively utilized by elite swimming coaches, but the possible modifications of the alveolar–capillary exchange are still unknown. Thus, the aim of this study is to evaluate the possible changes in lung diffusion capacity after 14 days of an altitude training camp in elite swimmers and the acute effects of a combined training session of swimming at 1850 m of real altitude (hypobaric hypoxia) and cycling at 3000 m simulated altitude (normobaric hypoxia). We hypothesize that a 14-day altitude training camp will increase lung diffusion capacity in swimmers, while the possible positive or detrimental effect of an acute combined training session is unknown.

2. Materials and Methods

2.1. Subjects

The participants were eight international level swimmers (5 females and 3 males) aged 17 to 24 years old. The average FINA (Fédération Internationale de Natation) points in their best event were 827 FINA points at the time of the study. The athlete's swim specialties were 6 middle-distance (200 or 400 m) and 2 long-distance (800 and 1500 m) swimmers. None of them suffered from asthma.

2.2. Experimental Design

The Altitude Training Camp was placed in the Centre National d'Entraînement en Altitude de Font-Romeu (France). The training schedule was 10 swimming sessions and 6 dry-land sessions per week throughout 30 h of training per week. The altitude training protocol utilized was the LHTH modality that is routinely used by the Royal Spanish Swimming Federation, where they lived at 1850 m during the whole altitude training camp. The weekly training volume was 80 kilometres, and the volume of swimming per session was 7000 to 9000 m. To evaluate the changes in lung diffusion induced by the altitude training camp, DL_{CO} was measured at rest 72 h after arrival to avoid the acute changes in diffusing capacity associated with hyperventilation produced as an immediate response to altitude exposure; then, a second DL_{CO} measurement was taken at rest the last day of the camp. The participants realized two measures before the beginning of the study to be familiar with the procedure. For the study of acute changes in lung diffusing capacity, the system was placed in a corner 10 m away from the pool where the swimmers did the training session to perform the measures before and after swimming training. Measurements were performed less than 5 min before the start of the warm-up and less than 5 min after the end of the training session.

The combined training Session was performed on the 10th day of the Altitude Training Camp. The protocol consisted of a first swimming training that covered 7500 m of moderate-intensity at a moderate altitude (1850 m). This was followed by a cycling exercise performed in a normobaric hypoxic room (3000 m) lasting 44 min. The system was moved out of the normobaric hypoxic chamber to evaluate the lung diffusion capacity at the end of the cycling session. Cycling exercise intensity alternated 8 min of moderate-intensity with 3 min of low-intensity until completing 4 series. All the participants were familiar with this protocol; they performed similar cycling sessions in the normobaric chamber in previous altitude training camps, and they performed 6 similar cycling sessions during the 14-day altitude training camp.

2.3. DL_{CO} Measurements

The procedure which was used for obtaining the diffusing lung capacity parameters was the single-breath method by means of a computerized spirometer (Easy One Pro, ndd Medical Technologies, Zurich, Switzerland) attached to a gas mixture cylinder. This method involves measuring the uptake of CO from the lung over a short breath-holding period. The recommendations made in a recent joint statement by the American Thoracic Society (ATS) and the European Respiratory Society (ERS) were followed [27]. The results obtained in DL_{CO} were adjusted for the change in PAO_2 due to barometric pressure (DL_{CO} adj) and haemoglobin (Hb) concentration that was determined from a small blood sample obtained by venepuncture to adjust DL_{CO} to individual parameters before the beginning of the study and at the end of the study. The participants were placed in a seated position, with a mouthpiece and nose-clip in place throughout the test procedure. The test started with tidal breathing for 2–4 breaths until the subject felt comfortable with the mouthpiece. Then the DL_{CO} manoeuvre began with an unforced exhalation to residual volume (RV). At RV, the subject's mouthpiece was connected to a source of test gas, and the subject inhaled rapidly to maximal inspiration. After that, the participant was asked to hold their breath for 10 s and then exhale completely without interruption in less than 4 s and to continue with a tidal breath to finish the test. All measures considered were "grade A", as identified by the system [27], and DL_{CO} was corrected to the individual. A maximum of 3 trials was performed. At least 4 min was allowed between trials to ensure adequate washout of the gases. The test gas mixture used to evaluate the pulmonary function and diffusion capacity was 0.3% of CO, 11% of a tracer inert gas (He) used to measure alveolar volume (VA), and the initial alveolar CO, and a mixture of 20.9% of O₂ balanced with N₂. In addition, the transfer coefficient of the lung for carbon monoxide (K_{CO}), total lung capacity (TLC), vital capacity inspired (VC_{IN}), and residual volume (RV) were calculated.

2.4. Ethical Considerations

All procedures were in accordance with the ethical standards of the Clinical Research Ethics Committee at the *Direcció General de l'Esport* of the Catalanian Sports Council (05-2020-CEICEGC). The study followed the principles of the Declaration of Helsinki for human experimentation. Informed consent was obtained to perform any type of test and evaluation procedures from the participants or their parents as it is mandatory for the athletes pertaining to the national swimming team and training along the entire season at the National Olympic Training Center of Sant Cugat del Valles.

2.5. Statistical Analysis

The results are reported as mean values \pm standard deviation (SD). Differences in pulmonary parameters between pre- and post-altitude training camp were assessed using a paired sample *t*-test. Differences in pulmonary parameters during the acute combined session (pre- to mid- to post-training) were analyzed using one-way repeated-measures analysis of variance (ANOVA). Effect size (Cohen's *d*) was calculated to estimate the magnitude of the difference between group means, with *d* = 0.2, 0.5, and 0.8 reflecting small, medium, and large effect sizes, respectively [28]. The level of significance was set at *p* < 0.05 for all statistical comparisons. The software package used for the statistical analysis was SPSS ver26 (IBM SPSS Statistics, Armonk, NY, USA).

3. Results

3.1. Anthropometrical Parameters

Table 1 shows the average values and SD of physical and anthropometrical data of our sample of elite swimmers. The participants show similar anthropometrical values compared to those found in elite open water swimmers [29] and young amateur swimmers [30]. Spirometric values were higher than predicted for their age and height in forced vital capacity (FVC) and forced expiratory volume in 1-s (FEV1), both females (FVC: $108 \pm 10\%$ and FEV1: $107 \pm 7\%$; Table 1) and males (FVC: $114 \pm 18\%$ and FEV1: $108 \pm 16\%$; Table 1).

Table 1. Anthropometrical and physical capacity parameters of the studied sample of elite swimmers.

Anthropometric and Spirometric Parameters (Units)	Elite Swimmers (n = 8)	
	Female (n = 5)	Male (n = 3)
Age (y)	18.2 \pm 3.3	18.0 \pm 1.7
Height (cm)	170.6 \pm 4.7	178.3 \pm 2.1
Body weight (Kg)	62.0 \pm 3.9	69.0 \pm 2.0
BMI	21.3 \pm 0.5	21.7 \pm 0.7
6 skinfolds	83.3 \pm 13.5	49.3 \pm 8.5
VO ₂ max (mL·Kg ⁻¹ ·min ⁻¹)	55.8 \pm 2.1	59.2 \pm 8.4
V _E max (L·min ⁻¹)	110.4 \pm 11.3	138.6 \pm 13.6
FVC (L)	4.4 \pm 0.4	5.8 \pm 1.0
FVC (%-predicted)	108 \pm 10	114 \pm 18
FEV1 (L)	3.8 \pm 0.4	4.6 \pm 0.8
FEV1 (%-predicted)	107 \pm 7	108 \pm 16
FEV1/FVC	85.2 \pm 2.5	79.5 \pm 1.2
PEF (L·s ⁻¹)	7.3 \pm 0.9	8.2 \pm 0.9
MEF25-75 (L·s ⁻¹)	4.0 \pm 0.7	4.3 \pm 0.7

3.2. Changes in Lung Capacity and Function After 14-Day Altitude Training Camp at 1850 m

Table 2 shows the changes recorded in the different parameters of pulmonary function among the 14-day altitude training camp as mean \pm SD. There were no changes in DL_{CO} adj after 14 days of altitude training camp in our sample of elite swimmers. However there were significant decreases in VA (7.13 ± 1.61 vs. 6.50 ± 1.59 L, *p*-value = 0.005; *d* = 0.396; Table 2) and TLC (7.28 ± 1.61 vs. 6.65 ± 1.59 L, *p*-value = 0.005; *d* = 0.396; Table 2) and a significant improvement in K_{CO} (6.23 ± 1.03 vs. 6.83 ± 1.31 mL·min⁻¹·mmHg⁻¹·L⁻¹, *p*-value = 0.038; *d* = 0.509; Table 2).

Table 2. Lung capacity and pulmonary gas diffusion parameters before (day 3) and after (day 14) altitude training camp at 1850 m in elite swimmers.

Pulmonary Parameters (Units)	Elite Swimmers (n = 8)		
	Pre	Post	p-Value
DL _{CO} (mL·min ⁻¹ ·mmHg ⁻¹)	44.8 ± 12.4	45.0 ± 14.3	0.974
DL _{CO} (%-predicted)	160 ± 33	159 ± 34	
DL _{CO} adj (mL·min ⁻¹ ·mmHg ⁻¹)	40.4 ± 11.2	40.4 ± 12.8	0.966
DL _{CO} adj (%-predicted)	144 ± 30	143 ± 30	
K _{CO} (mL·min ⁻¹ ·mmHg ⁻¹ ·L ⁻¹)	6.23 ± 1.03	6.83 ± 1.31	0.038
K _{CO} (%-predicted)	126 ± 25	138 ± 29	
VA (L)	7.13 ± 1.61	6.50 ± 1.59	0.005
VA (%-predicted)	127 ± 18	116 ± 18	
TLC (L)	7.28 ± 1.61	6.65 ± 1.59	0.005
TLC (%-predicted)	127 ± 18	116 ± 18	
VC _{IN} (L)	4.76 ± 1.12	4.35 ± 1.52	0.130
RV (L)	2.51 ± 0.74	2.30 ± 0.57	0.381

Marginal significance (close to 0.05) in bold and italic characters.

3.3. Changes in Lung Capacity and Function After a Combined Session of Swimming at 1850 m and Cycling at 3000 m

When measuring DL_{CO} within a combined session of swimming at moderate altitude (1850 m) and cycling at high-altitude (3000 m) there were significant differences in DL_{CO} from post-swimming compared to post-cycling (40.6 ± 10.8 vs. 36.8 ± 11.5 mL·min⁻¹·mmHg⁻¹, *p*-value = 0.044; *d* = 0.341; Table 3) and K_{CO} was also slightly, but not significantly decreased after cycling (6.34 ± 1.00 vs. 6.27 ± 1.16 vs. 6.17 ± 1.13 mL·min⁻¹·mmHg⁻¹·L⁻¹, *p*-value = 0.053; *d* = 0.087; Table 3). Also, there was a decrease in RV from basal to post-cycling (2.37 ± 0.63 vs. 2.16 ± 0.65 vs. 1.78 ± 0.59 L, *p*-value = 0.001; *d* = 0.966; Table 3).

Table 3. Lung capacity and pulmonary gas diffusion parameters before and after a combined session (day 10) of swimming at 1850 m in hypobaric hypoxia and cycling at 3000 m in normobaric hypoxia.

Pulmonary Parameters (Units)	Elite Swimmers (n = 8)					
	Pre	Mid	Pre vs. Mid p-Value	Post	Pre vs. Post p-Value	Mid vs. Post p-Value
DL _{CO} (mL·min ⁻¹ ·mmHg ⁻¹)	45.8 ± 14.5	45.2 ± 12.0	1.000	41.1 ± 12.8	0.156	0.044
DL _{CO} (%-predicted)	166 ± 30	165 ± 26		150 ± 32		
DL _{CO} adj (mL·min ⁻¹ ·mmHg ⁻¹)	41.1 ± 13.0	40.6 ± 10.8	1.000	36.8 ± 11.5	0.153	0.044
DL _{CO} adj (%-predicted)	149 ± 27	148 ± 24		134 ± 29		
K _{CO} (mL·min ⁻¹ ·mmHg ⁻¹ ·L ⁻¹)	6.34 ± 1.00	6.27 ± 1.16	1.000	6.17 ± 1.13	1.000	0.053
K _{CO} (%-predicted)	132 ± 14	134 ± 28		126 ± 23		
VA (L)	6.53 ± 1.35	6.37 ± 1.24	1.000	5.66 ± 0.52	0.330	1.000
VA (%-predicted)	125 ± 18	123 ± 14		118 ± 18		
TLC (L)	6.68 ± 1.35	6.52 ± 1.24	1.000	5.81 ± 0.52	0.330	1.000
TLC (%-predicted)	124 ± 18	123 ± 14		118 ± 17		
VC _{IN} (L)	4.69 ± 1.15	4.73 ± 1.12	1.000	4.22 ± 0.31	0.823	1.000
RV (L)	2.37 ± 0.63	2.16 ± 0.65	1.000	1.78 ± 0.59	0.001	0.266

Marginal significance (close to 0.05) in bold and italic characters.

4. Discussion

This study shows that elite swimmers with previous experience in altitude training and extremely high basal values in DL_{CO} do not suffer any change in lung diffusing capacity after 14 days of altitude training camp. During acclimatization to altitude, organs that experience high O₂ demands, such as skeletal and cardiac muscle, are downregulated as a way of minimising hypoxic tissue injury and maximising the efficiency of O₂ utilization [31,32]. At the same time, organs involved in O₂ uptake, such as blood and the lungs, the alveolar-capillary gas exchange increases their capacities [33].

However, because these responses are limited, aerobic performance is impaired by a progressive reduction in maximum O_2 uptake (VO_{2max}) as altitude increases.

Our results show that DL_{CO} remains unaffected, although there is a decrease in VA and TLC, and an increase in K_{CO} , probably produced as a compensatory adaptive mechanism to keep DL_{CO} levels stable against a reduced alveolar expansion or alveolar damage [34]. The decrease in VA may be a consequence of a decrease in right ventricular function and cardiac output after altitude acclimatization, which produces longer pulmonary capillary erythrocyte transit time, resulting in less alveolar/end capillary diffusion unbalance [35,36]. Lungs may also have an anti-oedematous response with marked alveolar vasoconstriction triggering a decrease in pulmonary blood capillary volume (V_C) and an increase in membrane diffusive capacity (D_M) [37] when facing hypobaric hypoxia exposure, and a slight increase in hemoglobin concentration at the end of the altitude stay could also contribute to the increase in K_{CO} after the altitude training camp.

A 14-day exposure to moderate altitude training camp may not provide ventilatory stimuli enough to modify pulmonary function, by inducing lung growth or altering alveolar–capillary gas exchange associated with SATC. Most of the studies evaluating changes in diffusing capacity has been performed on active mountaineers at high altitude, a condition that differs considerably from the situation faced by elite trained subjects exercising at moderate altitude. Different studies have been conducted to assess the effect of hypobaric hypoxia in lung diffusion properties, yielding conflicting results. Lung diffusing capacity for carbon monoxide (DL_{CO}) has been reported to either increase or decrease after short- or long-term exposures to altitude. Faoro et al. [13] found that DL_{CO} , K_{CO} and VA increased after acute exposure to moderate altitude (2250 m) of only 1 h. DL_{CO} was also significantly increased after 9 days at 5150 m [38] and after three weeks at 5400 m [39]. Martinot et al. [40] showed an increase in DL_{CO} from sea level to days 2–3 at 4300 m, but there was a decrease to the sea level values in VA and K_{CO} from days 2–3 to 7–8. In contrast, DL_{CO} did not change after acclimatization in 5050 m, although VA was decreased after 2 weeks of exposure [41]. Diffusing capacity also remained unchanged during a rapid ascent (1–3 days) in control subjects [42] and after a moderate stance (7–10 days) [43] at 4559 m. Senn et al. [14] also showed a slight decrease after a rapid ascent (1–2 d) to 4559 m, and subjects suffering HAPO revealed a decrease in DL_{CO} of more than 10% before HAPO occurred. Inter-individual response, exposure time and different altitudes may explain the unclear results in DL_{CO} modifications.

In this study, we found that pulmonary function was not negatively affected by ~15 km/day of swimming training at moderate altitude after 14 days. Swimmers trained 80 km in the pool, around 30 h per week, during the whole altitude training camp, a remarkable program at altitude in opposition to mountaineer's expeditions. Tiller et al. [44] have also shown that pulmonary function responds well to chronic endurance exercise performed, running 10 marathons on 10 consecutive days at sea level. All the participants recruited in our study had previous experience in altitude training camps, and they also have much higher DL_{CO} basal values than predicted by their age and height, probably with very limited margin for improvement and an extraordinary capacity to face the environmental stress.

Exercise at hypoxia failed to elicit acute functional improvements in the pulmonary system in adults, suggesting that functional plasticity of the ventilatory muscles is limited in adulthood [45]. During somatic maturation, a relatively short period (5 months) of altitude exposure enhanced lung diffusing capacity for O_2 transport and metabolic efficiency in growing dogs [33], which was maintained after return to sea level (1–2 yr) suggesting that the functional improvement during maturation may be permanent [46]. It appears that altitude exposure accentuates active lung growth during maturation but may be insufficient to reinitiate lung growth in adulthood [47]. Therefore, altitude training in young swimmers could be an interesting strategy to develop lung functional development, but in highly developed lungs, elite adult swimmers may have no physiological effect.

Despite repeated coughs and feelings of dyspnoea, our subjects did not present a limited diffusion capacity after swimming training at 1850 m of altitude. Swimming training at sea level has been associated with a decrease in DL_{CO} (under review for publication). Therefore, the acute decrease

in DL_{CO} after training was expected to be aggravated after altitude exposure as an added stressor. Surprisingly, in this study, there was not a reduction in DL_{CO} after swimming training at 1850 m. Most of the swimmers presented a certain breathing discomfort induced by swimming training and/or chlorine after the last training of the altitude training camp. A breathless athlete is challenging due to a non-specific nature of symptoms [48], such as cough and wheeze and poor predictive clinical signs, and we must be cautious before relating SIPO to the athlete's self-report of cough and breathlessness development. SIPO occurs when fluid accumulates in the lungs in the absence of water aspiration during swimming, causing acute shortness of breath and a cough productive of blood-tinged sputum [18].

Although DL_{CO} was not decreased after swimming training, there was an acute decrease in DL_{CO} (−10%) after cycling (3000 m), suggesting that 1850 m may be a safe altitude to practice endurance training but higher altitudes such as 3000 m may entail a risk for elite athletes training. The cause of the decrease of DL_{CO} after cycling is unknown, but a mild interstitial fluid accumulation may be the most suitable candidate [49]. Pulmonary capillary stress failure develops with intense exercise in healthy humans, and pulmonary vasoconstriction induced by alveolar hypoxia further augments the mechanical stress on capillary walls, leading to greater disruption of pulmonary blood–gas barrier integrity [50]. After cycling, there was also a severe decrease in RV after the combined training session (−33%), which is a compelling finding associated with a post-exercise response in altitude. Some studies have linked reductions in RV with the reversibility of obstructive lung disease [51] and the responsiveness after bronchodilator administration [52], but, to the best of our knowledge, this is the first time that a severe decrease in RV is described after exercise at high-altitude.

The most common medical problems occur at high altitudes above 2500 m [53], where a significant decrease in O_2 transport to the tissues occurs [54]. Although lower lung volumes are one determinant of the augmented pulmonary arterial pressures at altitude and the consequent susceptibility to HAPO [55], it has been reported that exercise at altitude may produce interstitial pulmonary oedema in cyclists [50] due to a substantial increase in pulmonary capillary hydrostatic pressure [56], increasing alveolar fluid flooding [57,58]. In fact, interstitial oedema has been presented whenever microvascular filtration is increased because it is the mechanism that protects against the development of severe oedema [22]. Therefore, interstitial lung oedema could be considered as the interface between tissue repair and the manifestation of a severe disease after exercise or altitude exposure [22]. Finally, a common pathophysiologic pathway seems to be shared by SIPO and HAPO, allowing translation of preventive and therapeutic strategies for HAPO such as progressive acclimatization, avoidance of excessive exertion, and use of drugs that increase the availability of nitric oxide into the unexplored field of SIPO prevention and treatment [2].

Strengths and Limitations

While DL_{CO} is consistent with an increase in extravascular lung water [42,59,60], a combination of indirect and direct techniques, such as sensitive lung function tests like DL_{CO} , and imaging techniques such as chest imaging or pulmonary echography, would be the most suitable approach to definitively demonstrate the presence of a mild perturbation in extravascular water balance [22]. The main value of this study resides in the integration of lung function measures and the collaboration with coaches for volume and intensity assignment in a susceptible environment, such as the altitude training stage.

Previous lung diffusing capacity for carbon monoxide (DL_{CO}) at sea level was not obtained, and as Martinot et al. [40] showed, there could be changes in DL_{CO} from sea level to day 3 after altitude arrival. However, the value of the data here presented relies on the analysis of conditions; milder symptoms may occur in order to reflect the true impact of SIPO in swimming [18].

This study was performed on a small sample of elite swimmers studied in their own environment under their own routines, which is very difficult to obtain. Measures of alveolar–capillary membrane conductance (D_M) or pulmonary capillary blood volume (V_C) were not obtained, which would have provided a deeper explanation of the changes in lung diffusion capacity. However, the changes in DL_{CO}

and K_{CO} are still relevant and coherent with those in VA as to be considered as a correct evaluation of lung diffusion capacity in elite swimmers.

5. Conclusions

A 14-days training camp at moderate altitude does not change lung diffusion capacity in elite swimmers, although there was a decrease in VA and an increase in K_{CO} , keeping DL_{CO} unaltered. An acute swimming session does not change lung diffusing capacity, but a posterior cycling session at normobaric-simulated 3000 m reduced DL_{CO} and RV in elite swimmers.

The high level of fitness and experience at altitude may have influenced these results. Although effect sizes oscillated in the range of small to medium effect, the number of participants in our study is rather limited. Further investigations should consider a larger sample size, with different levels of fitness and experience in altitude training, to confirm these results.

Author Contributions: Conceptualization, I.G. and G.V.; methodology, E.D. and G.V.; formal analysis, E.D. and G.V.; resources, I.G. and V.P.; data curation, I.G. and Y.G.; writing—original draft preparation, I.G. and Y.G.; writing—review and editing, E.D. and G.V.; supervision, G.V.; project administration, V.P. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Acknowledgments: The authors would like to thank all participants for their time and commitment in undertaking this study and the coaches from the Catalonian Swimming Federation, Luis Rodriguez, and from the Sabadell Swimming Club, Alex Lopez, for their collaboration during the study. We would also like to thank Álvaro Sánchez-Nieva (Sanro Electromedicina) for the kind supply of the equipment to conduct this research. We are grateful to John Dannehl for his help in the editing of the manuscript.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Drobnic, E.; Garcia-Alday, I.; Banquells, M.; Bellver, M. Interstitial Pulmonary Edema and Acetazolamide in High-Performance Sport: A Case Report. *Arch. Bronconeumol.* **2018**, *54*, 584–585. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Marabotti, C.; Cialoni, D.; Pingitore, A. Environment-induced pulmonary oedema in healthy individuals. *Lancet Respir. Med.* **2017**, *5*, 374–376. [[CrossRef](#)]
3. Mickleborough, T.D.; Stager, J.M.; Chatham, K.; Lindley, M.R.; Ionescu, A.A. Pulmonary adaptations to swim and inspiratory muscle training. *Eur. J. Appl. Physiol.* **2008**, *103*, 635–646. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Burch, A.R.; Ogle, B.T.; Sims, P.A.; Harms, C.A.; Symons, T.B.; Folz, R.J.; Zavorsky, G.S. Controlled frequency breathing reduces inspiratory muscle fatigue. *J. Strength Cond. Res.* **2017**, *31*, 1273–1281. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Rosser-Stanford, B.; Backx, K.; Lord, R.; Williams, E.M. Static and dynamic lung volumes in swimmers and their ventilatory response to maximal exercise. *Lung* **2019**, *197*, 15–19. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Bjurström, R.L.; Schoene, R.B. Control of ventilation in elite synchronized swimmers. *J. Appl. Physiol.* **1987**, *63*, 1019–1024. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Schagatay, E.; Richardson, M.X.; Lodin-Sundström, A. Size matters: Spleen and lung volumes predict performance in human apneic divers. *Front. Physiol.* **2012**, *3*, 173. [[CrossRef](#)]
8. Stavrou, V.; Youbekis, A.G.; Karetsi, E. Changes in respiratory parameters and fin-swimming performance following a 16-week training period with intermittent breath holding. *J. Hum. Kinet.* **2015**, *49*, 89–98. [[CrossRef](#)]
9. Hegewald, M.J. Diffusing capacity. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* **2009**, *37*, 159–166. [[CrossRef](#)]
10. Lundby, C.; Robach, P. Does 'altitude training' increase exercise performance in elite athletes? *Exp. Physiol.* **2016**, *101*, 783–788. [[CrossRef](#)]
11. Rodriguez, E.A.; Iglesias, X.; Feriche, B.; Calderón-Soto, C.; Chaverri, D.; Wachsmuth, N.B.; Schmidt, W.; Levine, B.D. Altitude Training in Elite Swimmers for Sea Level Performance (Altitude Project). *Med. Sci. Sports Exerc.* **2015**, *47*, 1965–1978. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Dempsey, J.A.; Reddan, W.G.; Birnbaum, M.L.; Forster, H.V.; Thoden, J.S.; Grover, R.F.; Rankin, J. Effects of acute through life-long hypoxic exposure on exercise pulmonary gas exchange. *Respir. Physiol.* **1971**, *13*, 62–89. [[CrossRef](#)]

13. Faoro, V.; Deboeck, G.; Vicenzi, M.; Gaston, A.E.; Simaga, B.; Douçende, G.; Hapkova, I.; Roca, E.; Subirats, E.; Durand, F.; et al. Pulmonary Vascular Function and Aerobic Exercise Capacity at Moderate Altitude. *Med. Sci. Sports Exerc.* **2017**, *49*, 2131–2138. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Senn, O.; Clarenbach, C.F.; Fischler, M.; Thalmann, R.; Brunner-La Rocca, H.; Egger, P.; Maggiorini, M.; Bloch, K.E. Do changes in lung function predict high-altitude pulmonary edema at an early stage? *Med. Sci. Sports Exerc.* **2006**, *38*, 1565–1570. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Hohmann, E.; Glatt, V.; Yetsworth, K. Swimming induced pulmonary oedema in athletes—A systematic review and best evidence synthesis. *BMC Sports Sci. Med. Rehabil.* **2018**, *3*, 18. [[CrossRef](#)]
16. Zavorsky, G.S.; Milne, E.N.C.; Lavorini, F.; Rienzi, J.P.; Lavin, K.M.; Straub, A.M.; Pistolesi, M. Interstitial lung edema triggered by marathon running. *Respir. Physiol. Neurobiol.* **2014**, *190*, 137–141. [[CrossRef](#)]
17. Hopkins, S.R. Point: Counterpoint: Pulmonary edema does/does not occur in human athletes performing heavy sea-level exercise. *J. Appl. Physiol.* **2010**, *109*, 1270–1275. [[CrossRef](#)]
18. Spencer, S.; Dickinson, J.; Forbes, L. Occurrence, Risk Factors, Prognosis and Prevention of Swimming-Induced Pulmonary Oedema: A Systematic Review. *Sport. Med. Open* **2018**, *4*, 43. [[CrossRef](#)]
19. Caillaud, C.; Serre-Cousine, O.; Anselme, F.; Capdevilla, X.; Prefaut, C. Computerized tomography and pulmonary diffusing capacity in highly trained athletes after performing a triathlon. *J. Appl. Physiol.* **1995**, *79*, 1226–1232. [[CrossRef](#)]
20. Manier, G.; Moinard, J.; Stoicheff, H. Pulmonary diffusing capacity after maximal exercise. *Am. Physiol. Soc.* **1993**, *75*, 2580–2585. [[CrossRef](#)]
21. Zavorsky, G.S.; Lands, L.C. Lung diffusion capacity for nitric oxide and carbon monoxide is impaired similarly following short-term graded exercise. *Nitric Oxide-Biol. Chem.* **2005**, *12*, 31–38. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Cogo, A.; Miserocchi, G. Pro: Most climbers develop subclinical pulmonary interstitial Edema. *High Alt. Med. Biol.* **2011**, *12*, 121–124. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Swenson, E.R. CON: Most climbers do not develop subclinical interstitial pulmonary Edema. *High Alt. Med. Biol.* **2011**, *12*, 125–128. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. McKenzie, D.C. Respiratory physiology: Adaptations to high-level exercise. *Br. J. Sports Med.* **2012**, *46*, 381–384. [[CrossRef](#)]
25. Gupta, R.K.; Soree, P.; Desiraju, K.; Agrawal, A.; Singh, S.B. Subclinical pulmonary dysfunction contributes to high altitude pulmonary edema susceptibility in healthy non-mountaineers. *Sci. Rep.* **2017**, *7*, 1–7. [[CrossRef](#)]
26. Mijacika, T.; Dujic, Z. Sports-related lung injury during breath-hold diving. *Eur. Respir. Rev.* **2016**, *25*, 506–512. [[CrossRef](#)]
27. Graham, B.L.; Brusasco, V.; Burgos, F.; Cooper, B.G.; Jensen, R.; Kendrick, A.; Macintyre, N.R.; Thompson, B.R.; Wanger, J. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J.* **2017**, *49*, 1600016. [[CrossRef](#)]
28. Cohen, J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*; Academic Press: New York, NY, USA, 1977.
29. Shaw, G.; Mujika, I. Anthropometric profiles of elite open water swimmers. *Int. J. Sports Physiol. Perform.* **2018**, *13*, 115–118. [[CrossRef](#)]
30. Martinez, S.; Pasquarelli, B.; Romaguera, D.; Arasa, C.; Tauler, P.; Aguiló, A. Anthropometric characteristics and nutritional profile of young amateur swimmers. *J. Strength Cond. Res.* **2011**, *25*, 1126–1133. [[CrossRef](#)]
31. Hoppele, H.; Kleinert, E.; Schlegel, C.; Claassen, H.; Howald, H.; Kayat, S.R.; Cerretelli, P., II. Morphological adaptations of human skeletal muscle to chronic hypoxia. *Int. J. Sports Med.* **1990**, *11*, 3–9. [[CrossRef](#)]
32. Bogaard, H.J.; Hopkins, S.R.; Yamaya, Y.; Niizeki, K.; Ziegler, M.G.; Wagner, P.D. Role of the autonomic nervous system in the reduced maximal cardiac output at altitude. *J. Appl. Physiol.* **2002**, *93*, 271–279. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Hsia, C.C.W.; Johnson, R.L.; McDonough, P.; Dane, D.M.; Hurst, M.D.; Fehmel, J.L.; Wagner, H.E.; Wagner, P.D. Residence at 3800-m altitude for 5 mo in growing dogs enhances lung diffusing capacity for oxygen that persists at least 2.5 years. *J. Appl. Physiol.* **2007**, *102*, 1448–1455. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Hughes, J.M.B.; Pride, N.B. Examination of the carbon monoxide diffusing capacity (DL CO) in relation to its KCO and VA components. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2012**, *186*, 132–139. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Bebout, D.E.; Story, D.; Roca, J.; Hogan, M.C.; Poole, D.C.; Gonzalez-Camarena, R.; Ueno, O.; Haab, P.; Wagner, P.D. Effects of altitude acclimatization on pulmonary gas exchange during exercise. *J. Appl. Physiol.* **1989**, *67*, 2286–2295. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

36. Stemberidge, M.; Ainslie, P.N.; Shave, R. Mechanisms underlying reductions in stroke volume at rest and during exercise at high altitude. *Eur. J. Sport Sci.* **2016**, *16*, 577–584. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Beretta, E.; Lanfrancioni, F.; Grasso, G.S.; Bartesaghi, M.; Alemayehu, H.K.; Misserocchi, G. Reappraisal of DL_{CO} adjustment to interpret the adaptive response of the air-blood barrier to hypoxia. *Respir. Physiol. Neurobiol.* **2017**, *238*, 59–65. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
38. Taylor, B.J.; Stewart, G.M.; Marck, J.W.; Summerfield, D.T.; Issa, A.N.; Johnson, B.D. Interstitial lung fluid balance in healthy lowlanders exposed to high-altitude. *Respir. Physiol. Neurobiol.* **2017**, *243*, 77–85. [[CrossRef](#)]
39. Agostoni, P.; Swenson, E.R.; Bussotti, M.; Revera, M.; Meriggi, P.; Faini, A.; Lombardi, C.; Bilo, G.; Giuliano, A.; Bonacina, D.; et al. High-altitude exposure of three weeks duration increases lung diffusing capacity in humans. *J. Appl. Physiol.* **2011**, *110*, 1564–1571. [[CrossRef](#)]
40. Martinot, J.-B.; Mulé, M.; De Bisschop, C.; Overbeek, M.J.; Le-Dong, N.N.; Naeije, R.; Guénard, H. Lung membrane conductance and capillary volume derived from the NO and CO transfer in high-altitude newcomers. *J. Appl. Physiol.* **2013**, *115*, 157–166. [[CrossRef](#)]
41. de Bisschop, C.; Martinot, J.B.; Leurquin-Sterk, G.; Faoro, V.; Guénard, H.; Naeije, R. Improvement in lung diffusion by endothelin A receptor blockade at high altitude. *J. Appl. Physiol.* **2012**, *112*, 20–25. [[CrossRef](#)]
42. Claenbach, C.F.; Senn, O.; Christ, A.L.; Fischler, M.; Maggiorini, M.; Bloch, K.E. Lung function and breathing pattern in subjects developing high altitude pulmonary edema. *PLoS ONE* **2012**, *7*, 3–8. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
43. Kreuzer, F.; van Lookeren Campagne, P. Resting pulmonary diffusion capacity for CO and O₂ at high altitude. *J. Appl. Physiol.* **1965**, *20*, 519–524. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. Tiller, N.B.; Turner, L.A.; Taylor, B.J. Pulmonary and respiratory muscle function in response to 10 marathons in 10 days. *Eur. J. Appl. Physiol.* **2019**, *119*, 509–518. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. Thomas, R.G.; LaStayo, P.C.; Hoppeler, H.; Favier, R.; Ferretti, G.; Kayser, B.; Desplanches, D.; Spielvogel, H.; Lindstedt, S.L. Exercise training in chronic hypoxia has no effect on ventilatory muscle function in humans. *Respir. Physiol.* **1998**, *112*, 195–202. [[CrossRef](#)]
46. McDonough, P.; Dane, D.M.; Hsia, C.C.W.; Yilmaz, C.; Johnson, R.L., Jr. Long-term enhancement of pulmonary gas exchange after high-altitude residence during maturation. *J. Appl. Physiol.* **2006**, *100*, 474–480. [[CrossRef](#)]
47. Guleria, J.S.; Pande, J.N.; Sethi, P.K.; Roy, S.B. Pulmonary diffusing capacity at high altitude. *J. Appl. Physiol.* **1971**, *31*, 536–543. [[CrossRef](#)]
48. Hull, J.H.; Wilson, M.G. The breathless swimmer: Could this be swimming-induced pulmonary edema? *Sport. Med. Open* **2018**, *4*, 8–10. [[CrossRef](#)]
49. Wagner, P. The lungs during exercise. *Physiology* **1987**, *2*, 6–10. [[CrossRef](#)]
50. Anholm, J.D.; Milne, E.N.C.; Stark, P.; Bourne, J.C.; Friedman, P. Radiographic evidence of interstitial pulmonary edema after exercise at altitude. *J. Appl. Physiol.* **1999**, *86*, 503–509. [[CrossRef](#)]
51. McCartney, C.T.; Weis, M.N.; Ruppel, G.L.; Nayak, R.P. Residual volume and total lung capacity to assess reversibility in obstructive lung disease. *Respir. Care* **2016**, *61*, 1505–1512. [[CrossRef](#)]
52. Newton, M.F.; O'donnell, D.E.; Forkert, L. Response of lung volumes to inhaled salbutamol in a large population of patients with severe hyperinflation. *Chest* **2002**, *121*, 1042–1050. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
53. West, J.B. High-altitude medicine. *Lancet Respir. Med.* **2015**, *3*, 12–13. [[CrossRef](#)]
54. Hanel, B.; Teunissen, I.; Rabøl, A.; Warberg, J.; Secher, N.H. Restricted postexercise pulmonary diffusion capacity and central blood volume depletion. *J. Appl. Physiol.* **1997**, *83*, 11–17. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
55. Steinacker, J.M.; Tobias, P.; Menold, E.; Reißbrecker, S.; Hohenhaus, E.; Liu, Y.; Lehmann, M.; Bärtisch, P.; Swenson, E.R. Lung diffusing capacity and exercise in subjects with previous high altitude pulmonary oedema. *Eur. Respir. J.* **1998**, *11*, 643–650.
56. Naeije, R.; Huez, S.; Lamotte, M.; Retailliau, K.; Neupane, S.; Abramowicz, D.; Faoro, V. Pulmonary artery pressure limits exercise capacity at high altitude. *Eur. Respir. J.* **2010**, *36*, 1049–1055. [[CrossRef](#)]
57. Sartori, C.; Rimoldi, S.E.; Scherrer, U. Lung fluid movements in hypoxia. *Prog. Cardiovasc. Dis.* **2010**, *52*, 493–499. [[CrossRef](#)]
58. Mutlu, G.M.; Koch, W.J.; Factor, P. Alveolar epithelial β 2-adrenergic receptors: Their role in regulation of alveolar active sodium transport. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2004**, *170*, 1270–1275. [[CrossRef](#)]

59. Agostoni, P.; Cattadori, G.; Bianchi, M.; Wasserman, K. Exercise-Induced Pulmonary Edema in Heart Failure. *Circulation* **2003**, *108*, 2666–2671. [[CrossRef](#)]
60. Snyder, E.M.; Beck, K.C.; Hulsebus, M.L.; Breen, J.F.; Hoffman, E.A.; Johnson, B.D. Short-term hypoxic exposure at rest and during exercise reduces lung water in healthy humans. *J. Appl. Physiol.* **2006**, *101*, 1623–1632. [[CrossRef](#)]



© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Artículo VI. Severe Hypoxic Exercise does not Impair Lung Diffusion Capacity

- Under Review

HIGH ALTITUDE MEDICINE & BIOLOGY

High Altitude Medicine & Biology: <http://mc.manuscriptcentral.com/highaltitudemedicine>

Severe hypoxic exercise does not impair lung diffusion in elite swimmers

Journal:	<i>High Altitude Medicine & Biology</i>
Manuscript ID:	HAM-2020-0178
Manuscript Type:	Brief Reports
Date Submitted by the Author:	17-Sep-2020
Complete List of Authors:	García, Iker; Universitat de Barcelona, Secció de Fisiologia, Departament de Biologia Cel·lular, Fisiologia i Immunologia, Facultat de Biologia, Universitat de Barcelona, Av. Diagonal, 643, 08028 Barcelona, Spain; Centre d'Alt Rendiment, Departament de Fisiologia i Nutrició, Centre d'Alt Rendiment (CAR), Av. Alcalde Barnils s/n, 08173 Sant Cugat del Vallés, Barcelona, Spain Drobnic, Franchek; Shenhua Greenland FC, Medical Services Javierre, Casimiro; Universitat de Barcelona, Departament de Ciències Fisiològiques, Facultat de Medicina, Universitat de Barcelona, 08907 Barcelona, Spain Pons, Victoria; Centre d'Alt Rendiment, Departament de Fisiologia i Nutrició, Centre d'Alt Rendiment (CAR), Av. Alcalde Barnils s/n, 08173 Sant Cugat del Vallés, Barcelona, Spain Viscor, Gines; Universitat de Barcelona, Secció de Fisiologia, Departament de Biologia Cel·lular, Fisiologia i Immunologia, Facultat de Biologia, Universitat de Barcelona, Av. Diagonal, 643, 08028 Barcelona, Spain
Keyword:	Diffusing capacity, Intermittent hypoxic training, High altitude pulmonary edema, hypobaric hypoxia
Manuscript Keywords (Search Terms):	diffusing capacity, intermittent hypoxic exercise (IHE), high-altitude pulmonary oedema (HAPO), hypoxic training, lung diffusing capacity for carbon monoxide (DLCO)

SCHOLARONE™
Manuscripts

1 **Severe hypoxic exercise does not impair lung diffusion in elite swimmers**

2

3 Iker García,^{1,2} Franchek Drobnic,³ Casimiro Javierre,⁴ Victoria Pons,² Ginés Viscor¹

4 ¹ Secció de Fisiologia, Departament de Biologia Cel·lular, Fisiologia i Immunologia,
5 Facultat de Biologia, Universitat de Barcelona, Av. Diagonal, 643, 08028 Barcelona, Spain

6 ² Departament de Fisiologia i Nutrició, Centre d'Alt Rendiment (CAR), Av. Alcalde Barnils
7 s/n, 08173 Sant Cugat del Vallés, Barcelona, Spain

8 ³ Medical Services, Shenhua Greenland FC, Shanghai, 201315, China

9 ⁴ Departament de Ciències Fisiològiques, Facultat de Medicina, Universitat de Barcelona,
10 08907 Barcelona, Spain.

11

12 *Corresponding author: Iker García ikergarciaaldav@gmail.com

13

14 **Abstract**

15 **Background:** Exercise performed at high-altitude may cause a sub-clinical pulmonary
16 interstitial oedema which can worsen gas exchange function. This study aimed to
17 evaluate whether there are changes in alveolar-capillary diffusion after exercise during
18 a short-term exposure to hypobaric hypoxia in elite swimmers.

19 **Materials & Methods:** Seven elite swimmers [age: 20.4 ± 1.4 years, height: $1.78 \pm$
20 10.8 m, body mass (BM): 69.7 ± 11.1 kg] participated in the study. Diffusing capacity of
21 the lungs for carbon monoxide (DL_{CO}), transfer coefficient of carbon monoxide (K_{CO}),
22 pulse oximeter oxygen saturation (S_pO_2) and heart rate (HR) were measured at sea level
23 at rest (SL-R), and after a short-term hypobaric hypoxia exposure (4,000 m), both at rest
24 (HA-R) and at the end of moderate interval exercise (HA-E).

25 **Results:** The combined exposure to high-altitude and exercise did not change DL_{CO} from
26 SL-R to HA-R, or HA-E (43.8 ± 9.8 to 41.3 ± 10.5 to 42.4 ± 8.6 mL·min⁻¹·mmHg⁻¹, $P = 0.391$).
27 As expected, elite swimmers showed large decrease in S_pO_2 (72 ± 5 ; $P < 0.001$) and
28 increase in HR (139 ± 9 beats·min⁻¹; $P < 0.003$) after HA-E.

29 **Conclusions:** An acute high-altitude exposure combined with submaximal exercise
30 does not change alveolar-capillary diffusion in elite swimmers.

31

32

33 **Key Words:** diffusing capacity, intermittent hypoxic exercise (IHE), high-altitude
34 pulmonary oedema (HAPO), hypoxic training, lung diffusing capacity for carbon
35 monoxide (DL_{CO})

36

37 Introduction

38 Evidence is accumulating on the growth limitations of the pulmonary system as fitness
39 level increase (Sheel et al., 2004). Endurance training does not improve the structural
40 and functional properties of the lungs to the same extent as the cardiovascular or
41 muscular system in land-based athletes (Dempsey, 1986; McKenzie, 2012). However
42 water-based athletes, such as swimmers, have larger lungs and higher diffusing capacity
43 than other athletes (Armour et al., 1993; Mickleborough et al., 2008) probably due to
44 repeated exposure to mechanical strain and hypoxia during swimming (Wagner, 2005).
45 Altitude training camps are extensively utilized by elite swimming coaches (Lundby and
46 Robach, 2016), but the possible modifications of the alveolar–capillary exchange are still
47 unknown. Under severe altitude exposure and/or high intensity exercise, the O₂ delivery
48 to active tissues may not sufficient to ensure an adequate function, leading to
49 hypoxemia (Naeije and Chesler, 2012), diffusion limitation (Mairböurl et al., 2019) and
50 lung interstitial oedema (Anholm et al., 1999; Eldridge et al., 2006; Marabotti et al.,
51 2017). In particular, the practice of swimming has been associated to the occurrence of
52 pulmonary oedema (Hohmann et al., 2018), with an specific denomination (*swimming-*
53 *induced pulmonary oedema, SIPO*).

54 Different modalities of altitude training have been proposed although Living High -
55 Training High (LHTH) protocol is still the most feasible modality among swimmers
56 (Rodríguez et al., 2015). However, the application of intermittent hypoxic exercise (IHE)
57 in hypobaric hypoxic chamber or normobaric hypoxic tents at severe altitude (> 3,000
58 m) are becoming popular among elite athletes to enhance exercise performance (Viscor
59 et al., 2018). The exposure to severe hypoxia may provoke changes in the diffusing
60 capacity of the lungs for carbon monoxide (DL_{CO}) although there are no consensus about
61 the conditions needed to provoke these changes in lung diffusing parameters (de
62 Bisschop et al., 2012; Clarenbach et al., 2012; Coffman et al., 2017; Taylor et al., 2016).
63 Recently, we showed that a session of moderate cycling at normobaric hypoxia (3,000
64 m) during an altitude stage at moderate altitude (1,850 m) decrease acutely DL_{CO} in elite
65 swimmers (García et al., 2020).

66 Therefore, in this study, we aimed to evaluate the possible changes in DL_{CO} after a short-
67 term exposure of exercise at 4,000 m high-altitude (HA). We evaluate DL_{CO} at rest at sea
68 level (SL-R), and then at 4,000 m, both at rest (HA-R) and after moderate intensity
69 interval exercise (HA-E). We hypothesized that there will be an increase in lung diffusion
70 at rest in HA (HA-R) due to a recruitment and distension of the pulmonary vasculature,
71 but there will be a decrease after exercise at HA (HA-E) due to an accumulation of
72 interstitial fluid.

73

74 Materials & Methods

75 Participants

76 Seven elite swimmers, including 2 females and 5 males, were the participants of the
77 study [age: 20.4 ± 1.4 years, height: 1.78 ± 10.8 m, body mass (BM): 69.7 ± 11.1 kg]. The

78 participants had an average FINA (Fédération Internationale de Natation) points in their
79 best event of 781 FINA points at the time of the study and five of them have participated
80 in European and World junior championships. The training schedule of the swimmers
81 were composed by 10 swimming training sessions and 5 dry land sessions per week,
82 amounting to 25 hours of training per week. None of them had asthma and none were
83 smokers.

84 *Experimental design*

85 The study was performed in a hypobaric chamber sited at the University of Barcelona.
86 The participants performed two DL_{CO} measurements before the start of the study to
87 become familiar with the procedure. A cycle ergometer (Corival Lode BV, Groningen,
88 Netherlands) was used to do the exercise protocols, and a computerized spirometer
89 (Easy One Pro, ndd Medical Technologies, Zurich Switzerland) was used to evaluate DL_{CO}
90 and other pulmonary parameters.

91 Lung diffusing capacity was evaluated in relation to exercise during a short-term
92 exposure to hypobaric HA at 4,000 m. The participants performed a basal measurement
93 in resting condition at sea level (SL-R). They reached the target barometric pressure of
94 462 torr (equivalent to 4,000 m of altitude) in the hypobaric chamber in a time lapse of
95 30 minutes of pressure stabilization. Then, measurements were performed in a resting
96 condition at high-altitude (HA-R), and immediately at the end of 30 minutes of moderate
97 interval exercise at the same high-altitude (HA-E). The exercise interval protocol
98 consisted of 5 sets with 3 minutes at moderate intensity (2 W per kilogram of individual
99 body mass) and 3 minutes of active recovery (25 W). The computerized spirometer
100 utilized to measure DL_{CO} was placed within the hypobaric chamber during the HA
101 measurements. The subjects were instructed to perform the DL_{CO} manoeuvre less than
102 one minute after the exercise. Exercise at HA was monitored by pulse oximeter oxygen
103 saturation (S_pO_2) and heart rate (HR) to ensure an optimal health status during exercise.
104 All measures considered in this study were "grade A" manoeuvres, as identified by the
105 system (Graham et al., 2017). In addition, the haemoglobin (Hb) concentration was
106 determined from a small blood sample obtained by venepuncture to adjust DL_{CO} to
107 individual parameters before the beginning of the study and DL_{CO} was also corrected to
108 actual barometric pressure (DL_{COadj}) in the HA-R and HA-E conditions.

109 *Pulmonary function measurements*

110 The procedure used to obtain diffusion lung capacity parameters was the single-breath
111 method, for which a computerized spirometer was attached to a gas mixture cylinder.
112 This method involves measuring the uptake of CO from the lungs over a short breath-
113 holding period. The recommendations made in a recent joint statement by the American
114 Thoracic Society (ATS) and the European Respiratory Society (ERS) were followed
115 (Graham et al., 2017). The participants were placed in a seated position, with a
116 mouthpiece and nose-clip in place throughout the test procedure. The test started with
117 tidal breathing for 2–4 breaths until the subject felt comfortable with the mouthpiece.
118 Then the DL_{CO} manoeuvre began with an unforced exhalation to residual volume (RV).

119 At residual volume (RV) the subject's mouthpiece was connected to the source of test
120 gas, and the subject inhaled rapidly to maximal inspiration. After that, the participant
121 was asked to hold their breath for 10 s and then exhale completely without interruption
122 in less than 4 s and to continue with a tidal breath to finish the test. The test gases
123 mixture used to calculate pulmonary function and diffusion capacity was composed of
124 0.3% of carbon monoxide (CO), 11% of a tracer inert gas (He) used to measure alveolar
125 volume (VA) and the initial alveolar CO, a mixture of 20.9% of oxygen (O₂) and the rest
126 was nitrogen (N₂). In addition to DL_{CO} and VA, transfer coefficient of the lung for carbon
127 monoxide (K_{CO}), total lung capacity (TLC), vital capacity inspired (VC_{IN}) and RV were
128 calculated.

129 *Ethics*

130 The study was developed in accordance with the Helsinki Declaration concerning the
131 ethical principles of human experimentation and approved by the Institutional Ethical
132 Committee from the University of Barcelona (Institutional Review Board number
133 IRB00003099), in accordance with current Spanish legislation. The participants were
134 informed and familiarized with all the experimental procedures, as well as the risks and
135 benefits of the study. They signed an informed consent form and were free to withdraw
136 from the experimental protocol at any time.

137 *Statistical analysis*

138 Data are reported as mean values ± standard deviation (SD). Differences in pulmonary
139 parameters among different conditions (SL-R, HA-R and HA-E) were analysed using a
140 one-way repeated measures analysis of variance (ANOVA), and in case of detecting
141 statistical effects (p<0.05), Bonferroni corrections were performed. Effect sizes as partial
142 eta squared (η^2_p) values were employed to present the magnitude of differences and
143 statistical power (sp) was also described. The analyses were performed using the SPSS
144 v. 26 (IBM SPSS Statistics, Armonk, New York, USA).

145

146 **Results**

147 Basal lung capacity and diffusing capacity of elite swimmers was higher than predicted
148 by age and height, including DL_{CO} (139 ± 6%), K_{CO} (120 ± 7%) and VA (116 ± 8%).

149 Table 1 shows the response in pulmonary functional and structural parameters to HA
150 conditions. At the hypobaric chamber, there were no differences between SL-R, HA-R,
151 and HA-E in any of the main pulmonary parameters evaluated such as DL_{COadj} (43.8 ±
152 9.8 to 41.3 ± 10.5 to 42.4 ± 8.6 mL·min⁻¹·mmHg⁻¹, P = 0.319), K_{COadj} (6.02 ± 0.48 to 5.79
153 ± 0.52 to 5.77 ± 0.84 mL·min⁻¹·mmHg⁻¹·L⁻¹, P = 0.541), and VA (7.22 ± 1.34 to 7.10 ± 1.57
154 to 7.31 ± 0.92 L, P = 0.787).

155

156 Table 1. Pulmonary parameters of swimmers and control subjects under different
157 environmental and exercise conditions: Sea level at rest (SL-R), simulated high-altitude at rest
158 (HA-R) and simulated high-altitude immediately at the end of exercise (HA-E).

159

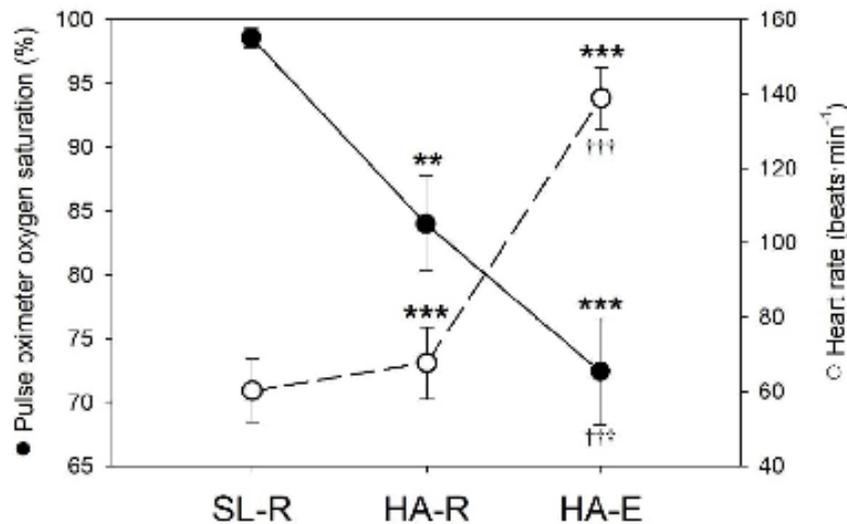
	Elite swimmers (n = 7)		
	SL-R	HA-R	HA-E
DL _{CO} adj (mL·min ⁻¹ ·mmHg ⁻¹)	43.8 ± 9.8	41.3 ± 10.5	42.4 ± 8.6
DL _{CO} adj (%-predicted)	139 ± 6	133 ± 10	137 ± 12
K _{CO} adj (mL·min ⁻¹ ·mmHg ⁻¹ ·L ⁻¹)	6.02 ± 0.48	5.79 ± 0.52	5.77 ± 0.84
K _{CO} adj (%-predicted)	120 ± 7	115 ± 10	115 ± 16
VA (L)	7.22 ± 1.34	7.10 ± 1.57	7.31 ± 0.92
VA (%-predicted)	116 ± 8	113 ± 12	119 ± 16
TLC (L)	7.37 ± 1.34	7.25 ± 1.57	7.46 ± 0.92
TLC (%-predicted)	116 ± 8	113 ± 12	118 ± 15
VC _{IN} (L)	5.46 ± 1.28	5.48 ± 1.24	5.19 ± 1.03
RV (L)	1.91 ± 0.34	1.77 ± 0.50	2.27 ± 1.03 * †

160 * Significantly different than SL-R (P<0.05). † Significantly different than HA-R
 161 (P<0.05).
 162

163 Figure 1 shows the response in the cardiovascular parameters studied. Regarding S_pO₂,
 164 there were a significant interaction between S_pO₂ and the studied conditions (F= 124.17,
 165 P < 0.001, η²_p = 0.95, sp = 1.000). There were a significant decrease in S_pO₂ from SL-R to
 166 HA-R (P < 0.001), and there were a significant decrease from SL-R to HA-E (P < 0.001)
 167 and from HA-R to HA-E (P = 0.004), respectively 99 ± 1 to 84 ± 4 to 72 ± 5 %.

168 Regarding HR, there were a significant interaction between HR and the studied
 169 conditions (F= 175.86, P < 0.001, η²_p = 0.96, sp = 1.000). There were a significant increase
 170 from SL-R to HA-R (P > 0.001), and there were a significant increase from SL-R to HA-E
 171 (P < 0.001) and from HA-R to HA-E (P < 0.001), respectively 60 ± 6 to 68 ± 11 to 139 ± 9
 172 beats·min⁻¹.

173
 174 Figure 1. Pulse oximeter oxygen saturation (black circles, left scale) and heart rate (white circles,
 175 right scale) at the different conditions. Statistical significance (P<0.05) is denoted by asterisks (*)
 176 for the comparison to sea level at rest (SL-R) and by cross (+) for the comparison between rest
 177 (HA-R) and after exercise (HA-E) at simulated altitude (4,000 m). Two symbols indicate P<0.01
 178 and three symbols mean P<0.001.



179
180
181

182 Discussion

183 The main finding of this study is that there were no changes in any lung diffusion
184 parameter during the exposure to 4,000 m in the hypobaric chamber (HA-R and HA-E),
185 suggesting that the cardio-pulmonary system of healthy subjects cope well with a short-
186 term exposure to exercise at high altitude.

187 During a exposure to HA, it is produced a hypoxic pulmonary vasoconstriction (HPV) and
188 a raise in pulmonary arterial pressure (PAP) (West, 2012), condition that may be
189 aggravated by the high cardiac output and high pulmonary flow induced by exercise
190 (Marabotti et al., 2017; Naeije and Chesler, 2012). In some cases an additional functional
191 reserve can be recruited to improve membrane O₂ diffusing capacity during exercise in
192 hypoxia (Hanson et al., 1989; Taylor et al., 2016).

193 Regarding to the literature, hypoxic exercise does not impair acutely neither lung
194 diffusion (de Bisschop et al., 2012; Guenette et al., 2007), although some studies has
195 found a slight increase (Snyder et al., 2006; Taylor et al., 2017) or decrease (Agostoni et
196 al., 2013; Senn et al., 2006).

197 The DL_{CO} response to short-term hypobaric hypoxia may be complex. We suggest that
198 in the present study there were no increase in DL_{CO} due to a maintained balance
199 between the reduction in alveolar-capillary diffusion secondary to interstitial fluid
200 accumulation and the increase in capillary blood volume due to the presented increase
201 in HR (Bates et al., 2011; Taylor et al., 2014). Therefore, the induced increase in
202 interstitial lung fluid could be masked by the additional recruitment of the pulmonary
203 vasculature during hypoxic exercise. Also, the appearance of pulmonary oedema or the
204 reduced transit time under specific conditions of low PO₂ and high flow of the blood

205 such as exercise may provoke diffusion disequilibrium (Ayappa et al., 1998; Torre-Bueno
206 et al., 1985), limiting the O₂ uptake in the lungs and the supplementary increases in DL_{CO}.
207 Also, the hypobaric exposure could have been too short to induce interstitial fluid
208 accumulation, and thus a reduction in DL_{CO}, although some relevant risk factors to the
209 development of pulmonary oedema were induced in our experimental design such as
210 rapid ascent rate, high-altitude and strenuous exercise. The time of exposure to hypoxia
211 and the intensity of the exercise may be decisive to find an increase, no changes or a
212 decrease in DL_{CO}. In a recent study, elite swimmers had a significant decrease in DL_{CO}
213 after a similar exercise protocol at lower simulated altitude and normobaric hypoxia
214 (3,000 m) (García et al., 2020). However, that cycling session was conducted after a
215 swimming training within a 14-day altitude training camp at 1,850 m. Dynamics of lung
216 diffusing equilibrium may change depending on intensity, duration of the stimulus and
217 inter-individual physiological status.

218 Regarding the response in S_pO₂, there were an expected decrease in S_pO₂ during the
219 studied conditions. Faiss et al. (2014) showed that elite athletes had more pronounced
220 desaturation during intense exercise bursts than recreational athletes. Furthermore,
221 aquatic athletes such as artistic swimmers (Bjurstrom and Schoene, 1987) and divers
222 (Foster and Sheel, 2005) showed a lower hypoxic ventilatory response (HVR) which is
223 associated with HAPO-susceptible individuals (Hohenhaus et al., 1995). That is why, in
224 some cases, elite athletes have been described as more susceptible to HAPO than
225 control subjects (Hohenhaus et al., 1995). However, we could not associate this
226 aggravated decrease in S_pO₂ to a diffusion limitation.

227 One concern of the study is the use of indirect measures of interstitial lung fluid.
228 Although DL_{CO} has been consistently associated with an increase in extravascular lung
229 water (Snyder et al. 2006; Clarenbach et al. 2012), a combined study of DL_{CO} and
230 diffusion capacity of the lung for nitric oxide (DL_{NO}) would be more accurate to detect
231 very mild interstitial fluid accumulation (Dehnert et al. 2010), since DL_{NO} reflects more
232 sensitively the changes in membrane diffusing capacity (D_M) (Zavorsky and Lee, 2017).
233 Additional measurements of cardiac output or stroke volume could also explain the
234 disassociation between the raise in HR and the unchanged DL_{CO} after HA-E.

235 One strength from this study is that all the DL_{CO} measurements were taken 30-s to 1-
236 min after exercise. Most of the studies assess DL_{CO} 30 to 120 min after exercise
237 suggesting that the potential decrease in DL_{CO} is due to blood volume redistribution to
238 the peripheral organs after exercise, a hypothesis that may be dismissed in our study.

239 In conclusion, this study shows that submaximal exercise during acute exposure to
240 high-altitude does not impair alveolar-capillary diffusion in the lungs, suggesting that
241 healthy participants can deal with this type of combined environmental stressors
242 without compromise of respiratory exchange. This finding could help to coaches during
243 altitude camps or training sessions under moderate or severe hypoxia exposure.
244 Nonetheless, further studies should evaluate the safety of this type of exercise protocol

245 in subjects with chronic pathologies who may benefit from the combination of hypoxia
246 and exercise.

247

248 Acknowledgements

249 The authors would like to thank all participants for their time and commitment in
250 undertaking this study and the coach from the Sabadell Swimming Club, Alex López, for
251 his collaboration during the study. Also we would like to thank Mr. Álvaro Sánchez-Nieva
252 (Sanro Electromedicina) for kindly supplying the equipment needed to conduct this
253 research. We are grateful to Mrs. Lynette Stewart for his help in the proofreading of the
254 manuscript.

255

256 References

- 257 Agostoni P, Swenson ER, Fumagalli R, Salvioni E, Cattadori G, Farina S, Bussotti M,
258 Tamplenizza M, Lombardi C, Bonacina D, Brioschi M, Caravita S, Modesti P, Revera M,
259 Giuliano A, Meriggi P, Faini A, Bilo G, Banfi C, and Parati G (2013). Acute high-altitude
260 exposure reduces lung diffusion: Data from the HIGHCARE Alps project. *Respir Physiol*
261 *Neurobiol* 188:223–228.
- 262 Anholm JD, Milne ENC, Stark P, Bourne JC, and Friedman P (1999). Radiographic
263 evidence of interstitial pulmonary edema after exercise at altitude. *J Appl Physiol*
264 86:503–509.
- 265 Armour J, Donnelly PM, and Bye PTP (1993). The large lungs of elite swimmers : an
266 increased alveolar number? *Eur Respir J* 6:237–247.
- 267 Ayappa I, Brown L V., and Lai-Fook SJ (1998). Effects of hypoxia, blood PCO₂ and flow
268 on O₂ transport in excised rabbit lungs. *Respir Physiol* 112:155–166.
- 269 Bates ML, Farrell ET, and Eldridge MW (2011). The Curious Question of Exercise-
270 Induced Pulmonary Edema. *Pulm Med* 2011:1–7.
- 271 de Bisschop C, Martinot JB, Leurquin-Sterk G, Faoro V, Guénard H, and Naeije R (2012).
272 Improvement in lung diffusion by endothelin A receptor blockade at high altitude. *J*
273 *Appl Physiol* 112:20–25.
- 274 Bjurstrom RL and Schoene RB (1987). Control of ventilation in elite synchronized
275 swimmers. *J Appl Physiol* 63:1019–1024.
- 276 Clarenbach CF, Senn O, Christ AL, Fischler M, Maggiorini M, and Bloch KE (2012). Lung
277 function and breathing pattern in subjects developing high altitude pulmonary edema.
278 *PLoS One* 7:3–8.
- 279 Coffman KE, Carlson AR, Miller AD, Johnson BD, Bryan J, Affiliations A, Clinic M, Clinic
280 M, and Taylor BJ (2017). The effect of aging and cardiorespiratory fitness on the lung
281 diffusing capacity response to exercise in healthy humans. *J Appl Physiol* 122:1425–
282 1434.
- 283 Dempsey JA (1986). Is the lung built for exercise? *Med Sci Sports Exerc* 18:143–155.
- 284 Eldridge MW, Braun RK, Yoneda KY, and Walby WF (2006). Effects of altitude and
285 exercise on pulmonary capillary integrity: Evidence for subclinical high-altitude

286 pulmonary edema. *J Appl Physiol* 100:972–980.

287 Faiss R, Von Orelli C, Dériaz O, and Millet GP (2014). Responses to exercise in
288 normobaric hypoxia: Comparison of elite and recreational ski mountaineers. *Int J*
289 *Sports Physiol Perform* 9:978–984.

290 Foster GE and Sheel AW (2005). The human diving response, its function, and its
291 control. *Scand J Med Sci Sport* 15:3–12.

292 García I, Drobnic F, Galera T, Pons V, and Viscor G (2020). Lung diffusion in a 14-day
293 swimming altitude training camp at 1850 meters. *Int J Environ Res Public Health* 17:1–
294 12.

295 Graham BL, Brusasco V, Burgos F, Cooper BG, Jensen R, Kendrick A, Macintyre NR,
296 Thompson BR, and Wanger J (2017). 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon
297 monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J* 49:1–31.

298 Guenette JA, Sporer BC, MacNutt MJ, Coxson HO, Sheel AW, Mayo JR, and McKenzie
299 DC (2007). Lung density is not altered following intense normobaric hypoxic interval
300 training in competitive female cyclists. *J Appl Physiol* 103:875–882.

301 Hanson WL, Emhardt JD, Bartek JP, Latham LP, Checkley LL, Capen RL, and Wagner
302 WW (1989). Site of recruitment in the pulmonary microcirculation. *J Appl Physiol*
303 66:2079–2083.

304 Hohenhaus E, Paul . A, McCullough RE, Kucherer H, and Bartsch P (1995). Ventilatory
305 and pulmonary vascular response to hypoxia and susceptibility to high altitude
306 pulmonary oedema. *Eur Respir J* 8:1825–1833.

307 Hohmann E, Glatt V, and Tetsworth K (2018). Swimming induced pulmonary oedema in
308 athletes – a systematic review and best evidence synthesis. *BMC Sports Sci Med*
309 *Rehabil* 3:1–10.

310 Lundby C and Robach P (2016). Does ‘altitude training’ increase exercise performance
311 in elite athletes? *Exp Physiol* 101:783–788.

312 Mairbäurl H, Dehnert C, Macholz F, Dankl D, Sareban M, and Berger MM (2019). The
313 hen or the egg: Impaired alveolar oxygen diffusion and acute high-altitude illness? *Int J*
314 *Mol Sci* 20:1–13.

315 Marabotti C, Cialoni D, and Pingitore A (2017). Environment-induced pulmonary
316 oedema in healthy individuals. *Lancet Respir Med* 5:374–376.

317 McKenzie DC (2012). Respiratory physiology: Adaptations to high-level exercise. *Br J*
318 *Sports Med* 46:381–384.

319 Mickleborough TD, Stager JM, Chatham K, Lindley MR, and Ionescu AA (2008).
320 Pulmonary adaptations to swim and inspiratory muscle training. *Eur J Appl Physiol*
321 103:635–646.

322 Naeije R and Chesler N (2012). Pulmonary circulation at exercise. *Compr Physiol* 2:711–
323 741.

324 Rodríguez FA, Iglesias X, Feriche B, Calderón-Soto C, Chaverri D, Wachsmuth NB,
325 Schmidt W, and Levine BD (2015). Altitude Training in Elite Swimmers for Sea Level
326 Performance (Altitude Project). *Med Sci Sports Exerc* 47:1965–1978.

327 Senn O, Clarenbach CF, Fischler M, Thalmann R, Brunner-La Rocca H, Egger P,
328 Maggiorini M, and Bloch KE (2006). Do changes in lung function predict high-altitude
329 pulmonary edema at an early stage? *Med Sci Sports Exerc* 38:1565–1570.
330 Sheel AW, Richards JC, Foster GE, and Guenette JA (2004). Sex differences in
331 respiratory exercise physiology. *Sport Med* 34:567–579.
332 Snyder EM, Beck KC, Hulsebus ML, Breen JF, Hoffman EA, and Johnson BD (2006).
333 Short-term hypoxic exposure at rest and during exercise reduces lung water in healthy
334 humans. *J Appl Physiol* 101:1623–1632.
335 Taylor BJ, Carlson AR, Miller AD, and Johnson BD (2014). Exercise-induced interstitial
336 pulmonary edema at sea-level in young and old healthy humans. *Respir Physiol*
337 *Neurobiol* 191:17–25.
338 Taylor BJ, Coffman KE, Summerfield DT, Issa AN, Kasak AJ, and Johnson BD (2016).
339 Pulmonary capillary reserve and exercise capacity at high altitude in healthy humans.
340 *Eur J Appl Physiol* 116:427–437.
341 Taylor BJ, Stewart GM, Marck JW, Summerfield DT, Issa AN, and Johnson BD (2017).
342 Interstitial lung fluid balance in healthy lowlanders exposed to high-altitude. *Respir*
343 *Physiol Neurobiol* 243:77–85.
344 Torre-Bueno JR, Wagner PD, Saltzman HA, Gale GE, and Moon RE (1985). Diffusion
345 limitation in normal humans during exercise at sea level and simulated altitude. *J Appl*
346 *Physiol* 58:989–995.
347 Viscor G, Torrella JR, Corral L, Ricart A, and Javierre C (2018). Physiological and
348 Biological Responses to Short-Term Intermittent Hypobaric Hypoxia Exposure : From
349 Sports and Mountain Medicine to New Biomedical Applications. *Front Physiol* 9:1–20.
350 Wagner PD (2005). Why doesn't exercise grow the lungs when other factors do? *Exerc*
351 *Sport Sci Rev* 33:3–8.
352 West JB (2012). High-Altitude Medicine. *Am J Respir Crit Care Med* 186:1229–1237.
353 Zavorsky GS and Lee I Van Der (2017). Can the measurement of pulmonary diffusing
354 capacity for nitric oxide replace the measurement of pulmonary diffusing capacity for
355 carbon monoxide? *Respir Physiol Neurobiol* 241:9–16.
356

Artículo VII. Lung diffusing response to exercise at sea level and high-altitude.

- Under Review

1 **Lung diffusing response to exercise at sea level and high-altitude**

2

3 Iker García^{1,2}, Franchek Drobnic³, Yinkiria Cheng⁴, Casimiro Javierre³, Victoria Pons²
4 Ginés Viscor⁴

5 ¹ Secció de Fisiologia, Departament de Biologia Cel·lular, Fisiologia i Immunologia,
6 Facultat de Biologia, Universitat de Barcelona, Av. Diagonal, 643, E-08028 Barcelona,
7 Spain

8 ² Departament de Fisiologia i Nutrició, Centre d'Alt Rendiment (CAR), Av. Alcalde Barnils
9 s/n, 08173 Sant Cugat del Vallés, Barcelona, Spain

10 ³ Medical Services, Shenhua Greenland FC, Shanghai, China

11 ⁴ Centro de Estudios de Recursos Bioticos (CEREB). Departamento de Fisiología y
12 Comportamiento Animal, Facultad de Biología, Universidad de Panamá, Ciudad de
13 Panamá, Panama

14 ³ Departament de Ciències Fisiològiques, Facultat de Medicina, Universitat de Barcelona,
15 08907 Barcelona, Spain.

16

17 *Corresponding author: Iker García ikergarciaalday@gmail.com

18

19 **Abstract**

20 **Background:** Lung diffusing capacity describes the alveolar-capillary diffusion in the
21 lungs, which increase in relation to exercise and decrease in the presence of lung
22 interstitial disease. The aim of this study is to evaluate the changes in lung diffusing
23 capacity after anaerobic and aerobic exercise at sea level (SL) and after aerobic exercise
24 in a short-term exposure to 4,000 m high-altitude (HA).

25 **Methods:** The participants were 11 healthy active subjects, including 8 females and 3
26 males [age: 24.3 ± 3.1 years, height: 167.9 ± 9.8 cm, body mass: 60.3 ± 8.7 kg]. Lung
27 diffusion capacity for carbon monoxide (DL_{CO}) was studied under two different
28 protocols: In the first day, DL_{CO} was measured at SL in basal condition (SL-R), after 30-s
29 maximal exercise (SL-ANA), and after 15-min moderate continuous exercise (SL-ANA). In
30 the second day, DL_{CO} was evaluated basal at SL, and then at HA (4,000 m) in basal
31 condition (HA-R) and after 30-min moderate interval exercise (HA-AER).

32 **Results:** There was a large increase in DL_{CO} from basal to after SL-ANA (32.5 ± 6.4 to 40.3
33 ± 11.6 mL·min⁻¹·mmHg⁻¹, $P = 0.027$). Also there was a strong correlation between the
34 DL_{CO} at SL-R and the average Watts developed at SL-ANA ($R=0.95$). During HA exposure,
35 there was no changes in DL_{CO} or any other pulmonary structural or functional parameter,
36 either at HA-R, or after HA-AER.

37 **Conclusions:** Lung diffusing capacity largely increased after 30-s maximal exercise in a
38 cycle ergometer, although the O₂-dependence was small during anaerobic exercise.
39 Thus, exercise intensity seems to be a key modulator of the changes in lung diffusing
40 capacity in relation to exercise at SL.

41

42

43 **Keywords:** diffusing capacity, intermittent hypoxic exercise (IHE), high-altitude
44 pulmonary oedema (HAPO), hypoxic training, lung diffusing capacity for carbon
45 monoxide (DL_{CO})

46

47 Background

48 The physiological benefits of exercise training have long been studied, including cardiac
49 remodelling, increase in capillary density, and improvement of muscle oxidative capacity
50 among others with continuous and interval exercise training [1–3]. However, pulmonary
51 structural and functional capabilities seems to do not adapt significantly in response to
52 anaerobic nor aerobic training in health subjects [4], except in aquatic sports such as
53 swimming [5] or artistic swimming [6].

54 Different exercise modalities has been largely utilized to improve exercise performance
55 and health. During last years, evidence is amounting regarding the positive effect of
56 exercise during short-term intermittent hypoxic exercise (IHE) applied also from exercise
57 performance to clinical rehabilitation, both in elite athletes and subjects with chronic
58 pathologies [7, 8]. However, it remains unknown whether there are acute changes in
59 the structural or functional properties of the lungs in these exercise modalities.

60 Measures of diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide (DL_{CO}) are widely
61 utilized to evaluate the conductance of a gas from the alveoli to the blood [9]. Acute
62 changes in DL_{CO} has been already described in relation to exercise both at sea level (SL)
63 and high-altitude (HA). Lung diffusion capacity increase with exercise to meet the
64 demand of O_2 by means of an expansion of the pulmonary capillary network due to the
65 increase in cardiac output and pulmonary perfusion pressure at sea level [10, 11]. Then,
66 from rest to peak exercise, DL_{CO} may increase up to 150% [12]. Consequently, aerobic
67 performance [13], maximal oxygen uptake (VO_{2max}) [11], and quality of life [14] has
68 been correlated with DL_{CO} values. However, in some cases the permeability of the
69 alveolar-capillary barrier has been impaired after exercise at SL [15, 16], leading to stress
70 failure in the lungs [17].

71 High-altitude exposure also provoke changes in DL_{CO} although there are no consensus
72 about the conditions needed to provoke changes in DL_{CO} in relation to exercise in high-
73 altitude, with some studies describing slightly decrease or increase and other studies
74 finding no changes in DL_{CO} . [11, 18–20]. Although IHE is becoming popular, to the best
75 of our knowledge it remains unclear if lung function cope well with these exercise
76 modality.

77 In this study, we aimed to evaluate the acute changes in DL_{CO} after different modalities
78 of exercise, at SL and HA. We evaluate DL_{CO} at SL, after a 30-s maximal intensity exercise
79 (SL-ANA) and after moderate intensity continuous exercise (SL-AER). An additional aim
80 is to analyse whether changes in DL_{CO} are related to power output (watts) performed in
81 the (SL-ANA). Later, we evaluate DL_{CO} at 4,000 m of HA, at rest (HA-R) and after
82 moderate intensity interval exercise (HA-AER).

83 We reasoned that exercise at SL will increase lung diffusion, mainly after aerobic
84 exercise (SL-AER). Afterwards, we hypothesized that there will be an increase in lung
85 diffusion at rest in HA (HA-R), but there will be a decrease after exercise at HA (HA-AER)
86 due to an accumulation of interstitial fluid.

87

88 **Methods**

89 *Participants*

90 The participants were 10 healthy subjects, including 7 females and 3 males [age: $24.3 \pm$
91 3.1 years, height: 167.9 ± 9.8 cm, body mass: 60.3 ± 8.7 kg] with no history of
92 cardiovascular or respiratory abnormalities. All of them were physically active university
93 students who performed on average 3 sessions of moderate exercise per week. None
94 had asthma and none were smokers.

95 *Experimental design*

96 The study was performed in a hypobaric chamber sited at the University of Barcelona.
97 The participants performed two DL_{CO} measurements before the start of the study to
98 become familiar with the procedure. A cycle ergometer (in aerobic test: Corival Lode BV,
99 Groningen, Netherlands; in Wingate test: Excalibur Lode BV, Groningen, Netherlands)
100 was used to do the exercise protocols, and a computerized spirometer (Easy One Pro,
101 ndd Medical Technologies, Zurich Switzerland) was used to evaluate DL_{CO} and other
102 pulmonary parameters.

103 The participants reported to the laboratory on two occasions. The first day,
104 measurements of lung diffusion capacity were performed in a basal condition at sea
105 level (SL), after 30-seconds maximal intensity exercise (Wingate test), and after 15-
106 minutes of continuous aerobic exercise at 30% Watts (W) of the average W performed
107 in the Wingate test. The aerobic exercise protocol was assessed every 3 minutes to
108 maintain a rate of perceived exertion (RPE) of 7 using the Borg Category-Ratio 10 scale
109 (BORG-CR10) [21]. The second day, lung diffusing capacity was evaluated in relation to
110 exercise during a short-term exposure to hypobaric HA at 4,000 m. The participants
111 performed another basal measurement in resting condition at sea level (SL-R). Then,
112 they reached the target barometric pressure of 462 torr (equivalent to 4,000 m of
113 altitude) in the hypobaric chamber. After at least 30 minutes of pressure stabilization,
114 measurements were performed in a resting condition at high-altitude (HA-R), and again
115 immediately after 30 minutes of moderate interval exercise at the same high-altitude
116 (HA-AER). The exercise interval protocol consisted of 5 sets with 3 minutes at moderate
117 intensity (30% W of the average W performed in the Wingate test) and 3 minutes of
118 active recovery (25 W). The computerized spirometer utilized to measure DL_{CO} was
119 placed inside the hypobaric chamber during the HA measurements. Measurements in
120 the HA-AER condition were taken between 1 to 2 h after hypoxic exposure. Exercise at
121 HA was monitored by pulse oximeter oxygen saturation (S_pO_2) and heart rate (HR) to
122 ensure an optimal health status during exercise. In order to ensure a safe HA exposure
123 in the unacclimated subjects, there was no Wingate test at 4,000 m.

124 All measures considered were "grade A" manoeuvres, as identified by the system [22].
125 The subjects were instructed to perform the DL_{CO} manoeuvre less than one minute after
126 exercise in all conditions. If the measure was not considered as "grade A", at least 4
127 minutes were allowed to ensure adequate washout of the gases before the repetition
128 of the test. In addition, the haemoglobin (Hb) concentration was determined from a

129 small blood sample obtained by venepuncture to adjust DL_{CO} to individual parameters
130 before the beginning of the study and DL_{CO} was also corrected to actual barometric
131 pressure (DL_{COadj}) in the HA-R and HA-AER conditions.

132 *Pulmonary function measurements*

133 The procedure used to obtain diffusion lung capacity parameters was the single-breath
134 method, for which a computerized spirometer was attached to a gas mixture cylinder.
135 This method involves measuring the uptake of CO from the lungs over a short breath-
136 holding period. The recommendations made in a recent joint statement by the American
137 Thoracic Society (ATS) and the European Respiratory Society (ERS) were followed [22].
138 The participants were placed in a seated position, with a mouthpiece and nose-clip in
139 place throughout the test procedure. The test started with tidal breathing for 2–4
140 breaths until the subject felt comfortable with the mouthpiece. Then the DL_{CO}
141 manoeuvre began with an unforced exhalation to residual volume (RV). At residual
142 volume (RV) the subject's mouthpiece was connected to the source of test gas, and the
143 subject inhaled rapidly to maximal inspiration. After that, the participant was asked to
144 hold their breath for 10 s and then exhale completely without interruption in fewer than
145 4 s and to continue with a tidal breath to finish the test. The test gases mixture used to
146 calculate pulmonary function and diffusion capacity was composed of 0.3% of carbon
147 monoxide (CO), 11% of a tracer inert gas (He) used to measure VA and the initial alveolar
148 CO, a mixture of 20.9% of oxygen (O_2) and the remainder was nitrogen (N_2). In addition
149 to DL_{CO} and VA, transfer coefficient of the lung for carbon monoxide (K_{CO}), total lung
150 capacity (TLC), vital capacity inspired (VC_{IN}) and residual volume (RV) were calculated.

151 *Statistical analysis*

152 Data are reported as mean values \pm standard deviation (SD). Differences in pulmonary
153 functional and structural parameters in the SL and HA conditions were analysed using a
154 one-way repeated measures analysis of variance (ANOVA) respectively, and in case of
155 detecting statistical effects ($p < 0.05$), Bonferroni corrections were performed. Effect
156 sizes as partial eta squared (η^2_p) values were employed to present the magnitude of
157 differences and statistical power (sp) was also described. The analyses were performed
158 using the SPSS v. 20 (IBM SPSS Statistics, Armonk, New York, USA)

159 **Results**

160 Table 1 shows the response in pulmonary functional and structural parameters to SL
161 conditions. There was a significant interaction between changes in DL_{CO} and exercise
162 conditions at SL ($F = 7.82$, $P = 0.004$, $\eta^2_p = 0.49$, $sp = 0.905$; Figure 1), including an increase
163 in DL_{CO} from SL-R to SL-ANA (32.5 ± 6.4 to 40.3 ± 11.6 $mL \cdot min^{-1} \cdot mmHg^{-1}$, $P = 0.027$).
164 However, there was no differences from SL-R to SL-AER ($P = 0.873$) or from SL-ANA to
165 SL-AER ($P = 0.058$). In the case of K_{CO} , there was also a significant interaction between
166 conditions at sea level and K_{CO} ($F = 8.32$, $P = 0.003$, $\eta^2_p = 0.51$, $sp = 0.992$), presenting a
167 significant increase from SL-R to SL-ANA ($P = 0.003$).

168 Regarding lung volumes, there were no significant differences in structural parameters
 169 along the SL conditions such as VA ($P = 0.115$), TLC ($P = 0.115$) or RV ($P = 0.095$).

170
 171
 172
 173
 174

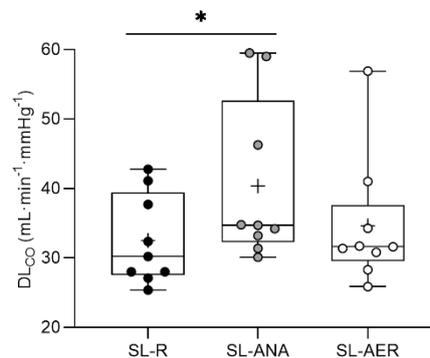
Table 1. Pulmonary parameters response to the different conditions studied at sea level (SL): Basal (SL-R), after 30-seconds maximal intensity exercise (SL-ANA), and after moderate intensity continuous exercise (SL-AER).

	SL-R	SL-ANA	SL-AER
DL _{CO} (mL·min ⁻¹ ·mmHg ⁻¹)	32.5 ± 6.4	40.3 ± 11.6 ^a	34.7 ± 9.3
DL _{CO} (%-predicted)	126 ± 11	154 ± 13	134 ± 13
K _{CO} (mL·min ⁻¹ ·mmHg ⁻¹ ·L ⁻¹)	6.02 ± 0.48	6.70 ± 0.64 ^a	6.26 ± 0.71
K _{CO} (%-predicted)	124 ± 10	138 ± 10	129 ± 11
VA (L)	5.39 ± 0.94	5.97 ± 1.33	5.58 ± 1.29
VA (%-predicted)	101 ± 8	111 ± 9	104 ± 11
TLC (L)	5.54 ± 0.94	6.13 ± 1.33	5.73 ± 1.29
TLC (%-predicted)	101 ± 8	111 ± 9	104 ± 11
VC _{IN} (L)	4.01 ± 0.92	3.89 ± 0.89	3.84 ± 0.84
RV (L)	1.54 ± 0.50	2.23 ± 0.66 ^a	1.91 ± 0.79

^a Significantly different from SL-R ($p < 0.05$)

175
 176
 177
 178
 179
 180
 181
 182
 183
 184
 185
 186
 187

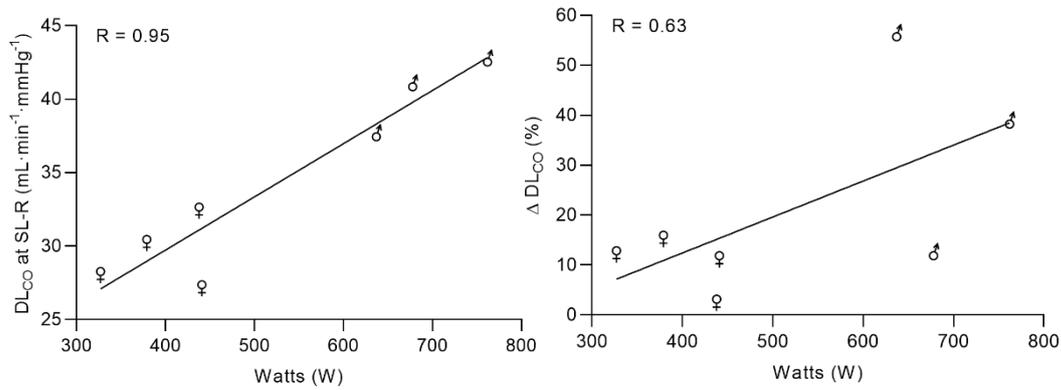
Figure 1. Changes in DL_{CO} from sea level at rest (SL-R), to after 30-s maximal exercise (SL-ANA), to after 15-min moderate continuous exercise (SL-AER). *Significant differences between conditions ($P < 0.05$).



188 Figure 2 shows the correlation between DL_{CO} at SL-R and average Watts (W) performed
 189 in the Wingate test ($R = 0.95$), in which the studied sample developed an average of 523 ± 166 W and 8.56 ± 1.65 W/Kg in the 30-s of exercise. It is also showed the correlation
 190 between the changes in DL_{CO} (Δ DL_{CO}) from basal to after SL-ANA and the Watts
 191 performed at the Wingate test ($R = 0.63$).

192
 193
 194
 195
 196

Figure 2. (a) Correlation between DL_{CO} at sea level at rest (SL-R) and the average watiios (W) performed after 30-s maximal exercise (SL-ANA), and (b) correlation between the changes in DL_{CO} (Δ DL_{CO}) from SL-R to SL-ANA and the W performed at SL-ANA



197
198

(a)

(b)

199 Table 2 shows the response in pulmonary functional and structural parameters to HA
200 conditions. At the hypobaric chamber, there were no differences between SL-R, HA-R,
201 and HA-AER in any of the main pulmonary parameters evaluated such as DL_{COadj} (DL_{CO}
202 adjusted to barometric pressure) (Figure 4), K_{CO} and VA.

203

204 Table 2. Pulmonary parameters response to the different environmental and exercise
205 conditions studied at 4,000 m high-altitude (HA): Sea level at rest (SL-R), simulated high-
206 altitude at rest (HA-R) and simulated high-altitude immediately at the end of exercise (HA-AER).

207

	SL-R	HA-R	HA-AER
DL _{COadj} (mL·min ⁻¹ ·mmHg ⁻¹)	32.1 ± 6.7	31.4 ± 8.2	32.9 ± 9.1
DL _{COadj} (%-predicted)	121 ± 13	118 ± 14	125 ± 17
K _{COadj} (mL·min ⁻¹ ·mmHg ⁻¹ ·L ⁻¹)	5.93 ± 0.48	5.73 ± 0.85	6.09 ± 0.70
K _{COadj} (%-predicted)	122 ± 10	118 ± 16	128 ± 21
VA (L)	5.39 ± 0.95	5.51 ± 1.28	5.42 ± 1.43
VA (%-predicted)	99 ± 9	101 ± 15	98 ± 12
TLC (L)	5.54 ± 0.95	5.66 ± 1.28	5.57 ± 1.43
TLC (%-predicted)	99 ± 9	101 ± 15	99 ± 12
VC _{IN} (L)	4.06 ± 0.88	3.83 ± 0.88	3.99 ± 0.94
RV (L)	1.48 ± 0.51	1.83 ± 0.51	1.59 ± 0.66

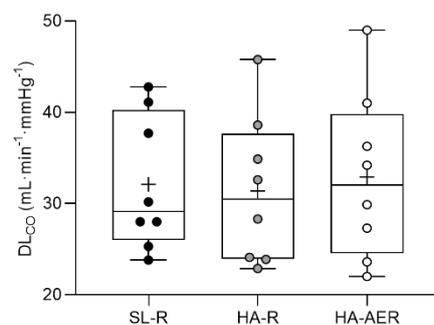
208

209

210

211 Figure 3. Changes in DL_{CO} from sea level
212 at rest (SL-R), to simulate altitude at
213 rest (HA-R), to after 30-min moderate
214 interval exercise (HA-AER).

215



7

216 Discussion

217 The main finding of this study is the high increase in DL_{CO} (+24%) after 30-s maximal
218 intensity exercise (Wingate test) in a cycle ergometer. Later, DL_{CO} decrease after 15-min
219 of moderate intensity exercise at SL. During HA exposure, there were no changes in any
220 pulmonary parameter during the exposure to 4,000 m in the hypobaric chamber (HA-R
221 and HA-AER), suggesting that pulmonary system of healthy subjects cope well with a
222 short-term conditional exposure to exercise and high altitude.

223 Changes in DL_{CO} in relation to exercise at SL

224 The Wingate test is considered the most common test to evaluate anaerobic cycling
225 performance [23]. In our study, lung diffusing capacity (DL_{CO} and K_{CO}) increased more in
226 this short and explosive exercise compared to 15-min of moderate intensity continuous
227 exercise.

228 To the best of our knowledge, this is the first study that evaluates acute changes in DL_{CO}
229 after anaerobic exercise, although some studies have looked into the relationship
230 between aerobic performance and DL_{CO} both in the short-term and long-term. Lalande
231 et al. (2012) showed that individuals with higher maximal aerobic capacity have a more
232 distensible pulmonary circulation. The expansion of the pulmonary vasculature appears
233 not to reach a plateau during maximal aerobic exercise [11]. Interestingly, the changes
234 in DL_{CO} found by Lalande et al. (2012) were similar to our results, with an increase of 27
235 and 24% respectively. We probably did not find a similar DL_{CO} response after 15-min of
236 moderate intensity exercise due to the lower intensity applied compared to the Wingate
237 test and the maximal aerobic exercise utilized by Lalande et al. (2012). Therefore,
238 exercise intensity seems to be an important factor to provoke a short-term increase in
239 lung diffusion, ahead of oxygen requirements or exercise duration.

240 During exercise, alveolar-capillary diffusion increases in proportion to the increase in
241 metabolic rate, but there is no causal response between metabolic rate and hyperpnea,
242 and the mechanisms involved in the increase in ventilation during exercise has not been
243 fully elucidated [25]. Volitional exercise requires activation of the central nervous
244 system (CNS), in which neural feed-forward (central command) mediate the exercise
245 hyperpnea [25]. The rapid increase in DL_{CO} from our study probably take part of the
246 same physiological mechanism. The body makes an effort to adapt the cardiovascular
247 and ventilatory systems to maximal intensity exercise [26], despite 30-s anaerobic
248 exercise barely relying on O_2 -dependent energy production. This rapid response also
249 makes sense since lung diffusion in the first limiting step of aerobic performance along
250 the O_2 transport cascade and the increase in cardiac output has been shown to be faster
251 than VO_2 kinetics [27].

252 Correlation DL_{CO} - Wingate

253 Anaerobic performance measured in Watts correlates closely with DL_{CO} SL-R ($R = 0.95$;
254 Figure 2), suggesting that central command-mediated intensity rather than O_2 -
255 dependent metabolism is the key in DL_{CO} changes. Figure 2 also shows how changes in
256 DL_{CO} (ΔDL_{CO}) respond to Wingate test anaerobic power ($R = 0.63$). In this regard, DL_{CO}

257 does not only correlates with $VO_2\text{max}$ [28] and aerobic performance [29], but also
258 correlates with neuromuscular anaerobic power.

259 Our results also suggest that lung volume (VA and TLC) tend to increase, but no
260 significantly, after maximal intensity exercise (SL-ANA). Changes in lung volumes also
261 has been suggested to participate in DL_{CO} changes during exercise periods [30] but at
262 the best of our knowledge there have not been described elsewhere. Potentially, we
263 suggest that interval maximal work could induce sufficient mechanical and/or
264 physiological stimulus to promote an improvement in lung diffusion capacity (e.g.
265 alveolar growth, increased permeability of the alveolar–capillary membrane) or lung
266 growth [4].

267 Changes in DL_{CO} in relation to exercise at HA

268 This study show that there were no changes in lung diffusion upon arrival to 4,000 m at
269 rest nor after exercise in a short-term HA exposure of 1 to 2 hours, although some
270 relevant risk factors to the development of pulmonary edema were also induced in our
271 experimental design such as rapid ascent rate, high-altitude and strenuous exercise.
272 However, short-term exposures to HA seems to be insufficient to provoke stress failure
273 in the lungs [31].

274 During HA exposure, In some cases, an exacerbation in the permeability properties of
275 the lung capillary endothelium can create an imbalance between pulmonary vascular
276 leakage and alveolar fluid reabsorption [32, 33], although a large inter-individual
277 response has been described [18, 20]. In our study, we suggest that the activity of the
278 pulmonary lymphatics regulate the rate of fluid clearance from the interstitial space well
279 under short-term severe hypoxic exposure in healthy subjects, avoiding significant
280 changes in lung diffusing capacity. The appearance of pulmonary oedema or reduced
281 transit time under specific conditions of low PO_2 and high flow of the blood due to
282 exercise may provoke diffusion disequilibrium [34, 35] although in some cases an
283 additional functional reserve can be recruited to improve membrane O_2 diffusing
284 capacity during exercise in hypoxia [20, 36].

285 The literature is unclear regarding the conditions needed to provoke changes in lung
286 diffusing capacity. Senn et al. (2006) found a slight decrease in DL_{CO} after a rapid ascent
287 (3 h) to 4,559 m compared to baseline at 490 m. Agostoni et al. (2013) also found a slight
288 decrease in DL_{CO} , and an increase in ultrasound lung comets (ULCs) at 4,559 m in 36 h,
289 suggesting that interstitial lung oedema can occur relatively rapid in healthy lowlanders.
290 However, Snyder et al. (2006) found that exercise in hypoxia increased DL_{CO} and reduced
291 lung fluid accumulation due to acceleration in alveolar fluid clearance in a 17-h exposure
292 to normobaric hypoxia ($F_I O_2 = 12.5\%$). Prolonged exposure to HA could be necessary to
293 elicit changes in lung diffusion capacity, although the evidence is also unclear. In this
294 regard, Clarenbach et al. (2012) found 8 cases of HAPO in a group of 18 mountaineers,
295 but DL_{CO} was only decreased after 3 days of exposure to 4,559 m. de Bisschop et al.
296 (2012) showed a post-exercise decrease in lung diffusing capacity for nitric oxide (DL_{NO}),
297 but no changes in DL_{CO} after 7 days at 5,050 m. Nonetheless, Taylor et al. (2017) found

298 a significant increase in DL_{CO} after an 8-day hike and 5-day stay at 5,150 m in
299 mountaineers. Also, in a large expedition, Taylor et al. (2016) found an increase in DL_{NO} ,
300 but there were no changes in DL_{CO} after 40 days at 5,150 m.

301 We suggest that there were no decrease in DL_{CO} due to a well balance in pulmonary
302 interstitial fluid between the pulmonary capillary fluid extrusion and the rate of fluid
303 removal from the thoracic lymphatic ducts [12, 41] during short-term exposures to HA.
304 Also, the induced increase in interstitial lung fluid could be masked by an additional
305 recruitment of the pulmonary vasculature during hypoxic exercise due to limitations in
306 O_2 uptake in the lungs under low barometric conditions [20].

307 *Strengths and limitations*

308 The time of exposure to hypoxia and the intensity of the exercise may be decisive to find
309 an increase, no changes or a decrease in DL_{CO} . An exposure of 2 h to 4,000 m in
310 unacclimated subjects found no effect in lung diffusion capacity. Dynamics of lung
311 diffusing equilibrium may change depending on intensity, duration and inter-individual
312 physiological status. A similar exercise modality in both conditions (SL and HA) would
313 also enable a comparison between environmental conditions, but HA itself is an additive
314 stressor which complicate this potential experimental design.

315 Another concern is the use of indirect measures of interstitial lung fluid. Although DL_{CO}
316 has been consistently associated with an increase in extravascular lung water (Snyder et
317 al. 2006; Clarenbach et al. 2012), the study of DL_{NO} is more sensitive to detect very mild
318 interstitial fluid accumulation (Dehnert et al. 2010). A combination of DL_{CO} and DL_{NO}
319 would be more descriptive of changes in lung diffusion since DL_{NO} is minimally affected
320 by haemoglobin and pulmonary blood volume (V_c), being more sensitive to reflect
321 changes in membrane diffusing capacity (D_M) in every different condition [42].

322 One strength from this study is that all the DL_{CO} measurements were taken 30-s to 1-
323 min after exercise. Most of the studies assess DL_{CO} 30 to 120 min after exercise
324 suggesting that the potential decrease in DL_{CO} is due to blood volume redistribution to
325 the peripheral organs after exercise, a hypothesis that may be dismissed in our study.

326 **Conclusion**

327 Lung diffusing capacity largely increase after 30-s maximal exercise in a cycle ergometer,
328 although the O_2 -dependence is small during anaerobic exercise. Thus, exercise intensity
329 may be a key modulator of the changes in lung diffusing capacity in relation to exercise.
330 Acute protocols of exercise at HA does not modify lung diffusing capacity suggesting that
331 these short-term exercise modalities are safe to the functional properties of healthy
332 individuals' lungs.

333

334 **Acknowledgements**

335 The authors would like to thank all participants for their time and commitment in
336 undertaking this study. Also we would like to thank Mr. Álvaro Sánchez-Nieva (Sanro
337 Electromedicina) for kindly supplying the equipment needed to conduct this research.

338 We are grateful to Mrs. Lynette Stewart for his help in the proofreading of the
339 manuscript.

340 Authors' contributions

341 IG, FD, YC, CJ, VP, and GV involved in conception of the study. IG, YC, and GV assisted
342 with the recruitment of participants and the study testing. CJ conducted the statistical
343 analysis. All authors contributed to the critical revision of the manuscript.

344 Funding

345 This study received no external funding.

346 Availability of data and materials

347 The datasets used and/or analysed during the current study are available from the
348 corresponding author on reasonable request.

349 Ethics approval and consent to participate

350 The study was developed in accordance with the Helsinki Declaration concerning the
351 ethical principles of human experimentation and approved by the Institutional Ethical
352 Committee from the University of Barcelona (Institutional Review Board number
353 IRB00003099), in accordance with current Spanish legislation. The participants were
354 informed and familiarized with all the experimental procedures, as well as the risks and
355 benefits of the study. They signed an informed consent form and were free to withdraw
356 from the experimental protocol at any time.

357 Consent for publication

358 Not applicable.

359 Competing interests

360 None declared.

361

362 References

- 363 1. Pluim BM, Zwinderman AH, Van Der Laarse A, Van Der Wall EE. The athlete's heart:
364 A meta-analysis of cardiac structure and function. *Circulation*. 2000;101:336–44.
- 365 2. Egginton S. Invited review: Activity-induced angiogenesis. *Pflugers Arch Eur J Physiol*.
366 2009;457:963–77.
- 367 3. Gibala MJ, Little JP, van Essen M, Wilkin GP, Burgomaster KA, Safdar A, et al. Short-
368 term sprint interval versus traditional endurance training: similar initial adaptations in
369 human skeletal muscle and exercise performance. *J Physiol*. 2006;575 Pt 3:901–11.
- 370 4. Wagner PD. Why doesn't exercise grow the lungs when other factors do? *Exerc*
371 *Sport Sci Rev*. 2005;33:3–8.
- 372 5. Burtch AR, Ogle BT, Sims PA, Harms CA, Symons TB, Folz RJ, et al. Controlled
373 frequency breathing reduces inspiratory muscle fatigue. *J Strength Cond Res*.
374 2017;31:1273–81.
- 375 6. Bjurstrom RL, Schoene RB. Control of ventilation in elite synchronized swimmers. *J*
376 *Appl Physiol*. 1987;63:1019–24.
- 377 7. Viscor G, Torrella JR, Corral L, Ricart A, Javierre C. Physiological and Biological
378 Responses to Short-Term Intermittent Hypobaric Hypoxia Exposure : From Sports and

379 Mountain Medicine to New Biomedical Applications. *Front Physiol.* 2018;9 July:1–20.
380 8. Lizamore CA, Hamlin MJ. The Use of Simulated Altitude Techniques in Nonathletic,
381 Sedentary, and Clinical Populations: A Literature Review. *High Alt Med Biol.* 2018;18.
382 9. Hegewald MJ. Diffusing capacity. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2009;37:159–66.
383 10. Tedjasaputra V, Bouwsema MM, Stickland MK. Effect of aerobic fitness on capillary
384 blood volume and diffusing membrane capacity responses to exercise. *J Physiol.*
385 2016;594:4359–70.
386 11. Coffman KE, Carlson AR, Miller AD, Johnson BD, Bryan J, Affiliations A, et al. The
387 effect of aging and cardiorespiratory fitness on the lung diffusing capacity response to
388 exercise in healthy humans. *J Appl Physiol.* 2017;122:1425–34.
389 12. Taylor BJ, Carlson AR, Miller AD, Johnson BD. Exercise-induced interstitial
390 pulmonary edema at sea-level in young and old healthy humans. *Respir Physiol*
391 *Neurobiol.* 2014;191:17–25.
392 13. Lavin KM, Straub AM, Uhanowsky KA, Smoliga JM, Zavorsky GS. Alveolar-
393 Membrane Diffusing Capacity Limits Performance in Boston Marathon Qualifiers. *PLoS*
394 *One.* 2012;7:e44513.
395 14. Balasubramanian A, Macintyre NR, Henderson RJ, Jensen RL, Kinney G, Stringer
396 WW, et al. Diffusing Capacity of Carbon Monoxide in Assessment of COPD. *Chest.*
397 2019;:1–9. doi:10.1016/j.chest.2019.06.035.
398 15. Johns DP, Berry D, Maskrey M, Wood-Baker R, Reid DW, Walters EH, et al.
399 Decreased lung capillary blood volume post-exercise is compensated by increased
400 membrane diffusing capacity. *Eur J Appl Physiol.* 2004;93:96–101.
401 16. McKenzie DC, Lama IL, Potts JE, Sheel AW, Coutts KD. The effect of repeat exercise
402 on pulmonary diffusing capacity and EIH in trained athletes. *Med Sci Sport Exerc.*
403 1999;31:99–104.
404 17. West JB. Invited review: Pulmonary capillary stress failure. *Journal of Applied*
405 *Physiology.* 2000;89:2483–9.
406 18. Clarenbach CF, Senn O, Christ AL, Fischler M, Maggiorini M, Bloch KE. Lung function
407 and breathing pattern in subjects developing high altitude pulmonary edema. *PLoS*
408 *One.* 2012;7:3–8.
409 19. de Bisschop C, Martinot JB, Leurquin-Sterk G, Faoro V, Guénard H, Naeije R.
410 Improvement in lung diffusion by endothelin A receptor blockade at high altitude. *J*
411 *Appl Physiol.* 2012;112:20–5.
412 20. Taylor BJ, Coffman KE, Summerfield DT, Issa AN, Kasak AJ, Johnson BD. Pulmonary
413 capillary reserve and exercise capacity at high altitude in healthy humans. *Eur J Appl*
414 *Physiol.* 2016;116:427–37.
415 21. Borg G. Borg's Perceived Exertion and Pain Scales. Champaign, IL: Human Kinetics;
416 1998.
417 22. Graham BL, Brusasco V, Burgos F, Cooper BG, Jensen R, Kendrick A, et al. 2017
418 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J.*
419 2017;49:1–31.

- 420 23. Bar-Or O. The Wingate anaerobic test. An update on methodology, reliability and
421 validity. *Sport Med.* 1987;4:381–94.
- 422 24. Lalande S, Yerly P, Faoro V, Naeije R. Pulmonary vascular distensibility predicts
423 aerobic capacity in healthy individuals. *J Physiol.* 2012;17:4279–88.
- 424 25. Forster H V, Haouzi P, Dempsey JA. Control of Breathing During Exercise. *Compr*
425 *Physiol.* 2012;2:743–77.
- 426 26. Fu Q, Levine BD. Exercise and the autonomic nervous system. In: *Handbook of*
427 *Clinical Neurology.* 2013. p. 147–60.
- 428 27. Kinker JR, Stephan M, Clanton TL. Kinetics of CO uptake and diffusing capacity in
429 transition from rest to steady-state exercise. *J Appl Physiol.* 1992;72:1764–72.
- 430 28. Zavorsky GS, Smoliga JM. The association between cardiorespiratory fitness and
431 pulmonary diffusing capacity. Elsevier B.V.; 2017.
- 432 29. Zavorsky GS, Wilson B, Harris JK, Kim DJ, Carli F, Mayo NE. Pulmonary diffusion and
433 aerobic capacity: Is there a relation? Does obesity matter? *Acta Physiol.* 2010;198:499–
434 507.
- 435 30. Charloix A, Enache I, Richard R, Oswald-Mammosser M, Lonsdorfer-Wolf E,
436 Piquard F, et al. Diffusing capacity of the lung for CO and pulmonary blood flow during
437 incremental and intermittent exercise. *Scand J Med Sci Sport.* 2010;20:121–9.
- 438 31. Swenson ER. Early hours in the development of high altitude pulmonary edema:
439 Time course and mechanisms. *J Appl Physiol.* 2020.
- 440 32. Richalet JP. High altitude pulmonary oedema: Still a place for controversy? *Thorax.*
441 1995;50:923–9.
- 442 33. Mairbäurl H, Dehnert C, Macholz F, Dankl D, Sareban M, Berger MM. The hen or
443 the egg: Impaired alveolar oxygen diffusion and acute high-altitude illness? *Int J Mol*
444 *Sci.* 2019;20:1–13.
- 445 34. Torre-Bueno JR, Wagner PD, Saltzman HA, Gale GE, Moon RE. Diffusion limitation
446 in normal humans during exercise at sea level and simulated altitude. *J Appl Physiol.*
447 1985;58:989–95.
- 448 35. Ayappa I, Brown L V., Lai-Fook SJ. Effects of hypoxia, blood PCO₂ and flow on O₂
449 transport in excised rabbit lungs. *Respir Physiol.* 1998;112:155–66.
- 450 36. Hanson WL, Emhardt JD, Bartek JP, Latham LP, Checkley LL, Capen RL, et al. Site of
451 recruitment in the pulmonary microcirculation. *J Appl Physiol.* 1989;66:2079–83.
- 452 37. Senn O, Clarenbach CF, Fischler M, Thalmann R, Brunner-La Rocca H, Egger P, et al.
453 Do changes in lung function predict high-altitude pulmonary edema at an early stage?
454 *Med Sci Sports Exerc.* 2006;38:1565–70.
- 455 38. Agostoni P, Swenson ER, Fumagalli R, Salvioni E, Cattadori G, Farina S, et al. Acute
456 high-altitude exposure reduces lung diffusion: Data from the HIGHCARE Alps project.
457 *Respir Physiol Neurobiol.* 2013;188:223–8. doi:10.1016/j.resp.2013.04.005.
- 458 39. Snyder EM, Beck KC, Hulsebus ML, Breen JF, Hoffman EA, Johnson BD. Short-term
459 hypoxic exposure at rest and during exercise reduces lung water in healthy humans. *J*
460 *Appl Physiol.* 2006;101:1623–32.

461 40. Taylor BJ, Stewart GM, Marck JW, Summerfield DT, Issa AN, Johnson BD. Interstitial
462 lung fluid balance in healthy lowlanders exposed to high-altitude. *Respir Physiol*
463 *Neurobiol.* 2017;243 February:77–85.

464 41. Bates ML, Farrell ET, Eldridge MW. The Curious Question of Exercise-Induced
465 Pulmonary Edema. *Pulm Med.* 2011;2011:1–7.

466 42. Zavorsky GS, Lee I Van Der. Can the measurement of pulmonary diffusing capacity
467 for nitric oxide replace the measurement of pulmonary diffusing capacity for carbon
468 monoxide? *Respir Physiol Neurobiol.* 2017;241:9–16. doi:10.1016/j.resp.2016.11.008.

469
470
471

Artículo VIII. Capacidad pulmonar y difusión alveolar de gases en deportistas acuáticos: Implicaciones en el rendimiento y la salud



Apunts. Medicina de l'Esport
Capacidad pulmonar y difusión alveolar de gases en deportistas acuáticos:
Implicaciones en el rendimiento y la salud
 –Borrador del manuscrito–

Número del manuscrito:	APUNTS-D-20-00053
Tipo de artículo:	Original
Palabras clave:	difusión pulmonar; natación; función pulmonar; capacidad de difusión pulmonar para el monóxido de carbono (DLCO); medio acuático
Autor correspondiente:	Iker García, Ph.D Universitat de Barcelona Barcelona, SPAIN
Primer autor:	Iker García, Ph.D
Orden de autores:	Iker García, Ph.D Franchek Drobnic, Ph.D MD Beatriz Amillaga, M.Sc Victoria Pons, Ph.D MD Ginés Viscor, Ph.D
Resumen:	<p>Interés del estudio La capacidad de difusión pulmonar para el monóxido de carbono (DL CO) proporciona una medida de transferencia de los gases en la barrera alveolocapilar pulmonar. El entrenamiento de resistencia no aumenta el volumen pulmonar y la capacidad de difusión en practicantes de deportes terrestres. Sin embargo, los nadadores tienen una mayor capacidad pulmonar y difusión que otros deportistas y controles de características similares.</p> <p>Objetivo El objetivo de este estudio es evaluar la difusión alveolocapilar y los volúmenes pulmonares en practicantes de élite de deportes acuáticos, en concreto: natación, natación artística y waterpolo.</p> <p>Metodología Los participantes fueron 64 deportistas acuáticos de elite, que incluyen 31 nadadores (11 mujeres and 20 hombres), 12 nadadoras artísticas (sólo mujeres) y 21 jugadores de waterpolo (10 mujeres and 11 hombres). El método de única respiración fue utilizado para medir la DL CO y el resto de los parámetros pulmonares.</p> <p>Resultados El principal hallazgo de este estudio es que la DL CO es mayor en deportistas acuáticos, comparado a su referencia poblacional para estatura y edad, tanto en mujeres ($33.4 \pm 9.4 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1} \cdot \text{mmHg}^{-1}$; 135%) como en hombres ($48.0 \pm 5.83 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1} \cdot \text{mmHg}^{-1}$; 148%). En mujeres, no hubo diferencias significativas en la DL CO entre nadadoras, nadadoras artísticas y jugadoras de waterpolo (34.7 ± 8.3 vs. 33.4 ± 4.0 vs. $32.1 \pm 5.6 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1} \cdot \text{mmHg}^{-1}$). Sin embargo, en hombres, los nadadores tuvieron mayor DL CO que los jugadores de waterpolo (50.4 ± 5.3 vs. 43.4 ± 7.0, $p = 0.014$).</p> <p>Conclusiones Los deportistas acuáticos de élite tienen mayor capacidad pulmonar y mejor difusión de gases que la población general. Por tanto, la práctica de deportes en el medio acuático podría ser beneficiosa para el mantenimiento y la mejora de la funcionalidad pulmonar.</p>

Abstract

Background

The diffusion capacity of carbon monoxide (DL_{CO}) provides a measure of gas transfer in the lungs. Endurance training does not increase lung volumes and diffusion in land-based athletes. However swimmers have larger lungs and better diffusion capacity than other matched athletes and controls.

Purpose

The aim of this study is to evaluate pulmonary alveoli-capillary diffusion and lung volumes in elite aquatic athletes, specifically: swimmers, artistic swimmers and water polo players.

Methods

The participants were 64 international level aquatic athletes including 31 swimmers (11 female and 20 male), 12 artistic swimmers (only female), and 21 water polo players (10 female and 11 male). The single-breath method was used to measure DL_{CO} and pulmonary parameters.

Results

The main finding of this study is that DL_{CO} is high, in aquatic athletes, clearly above their reference values, both in females ($33.4 \pm 9.4 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{mmHg}^{-1}$; 135%) and males ($48.0 \pm 5.83 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{mmHg}^{-1}$; 148%). There was no different DL_{CO} between groups in female swimmers, artistic swimmers and water polo players (34.7 ± 8.3 to 33.4 ± 4.0 to $32.1 \pm 5.6 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{mmHg}^{-1}$), but male swimmers had higher DL_{CO} compared to water polo players (50.4 ± 5.3 to 43.4 ± 7.0 , $p = 0.014$).

Conclusions

Aquatic athletes have larger lungs and better diffusion capacity than the percentage predicted by age and height. Therefore, swimming-based sports could be beneficial to improve the pulmonary function in many different segments of the population.

Keywords: diffusing capacity; swimming, pulmonary function; lung diffusing capacity for carbon monoxide (DL_{CO}), aquatic sports

Introducción

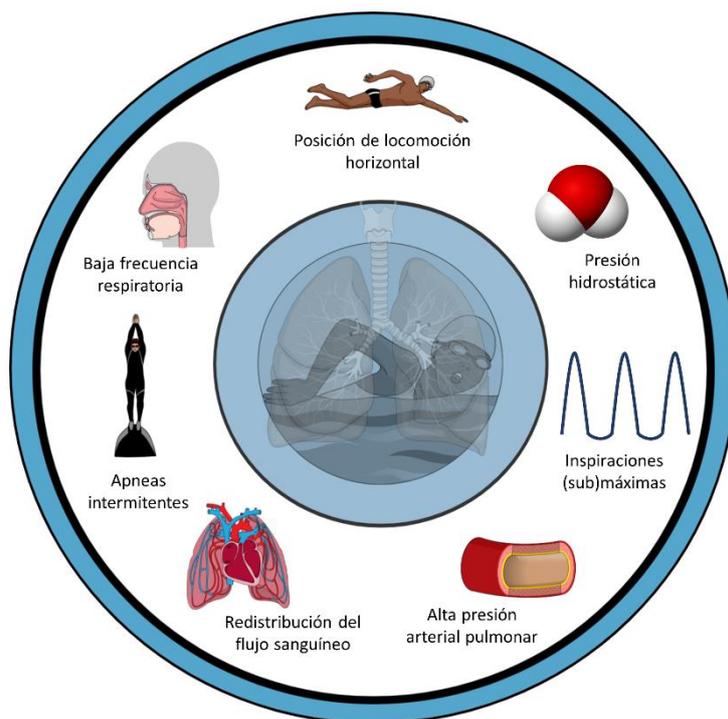
El entrenamiento de resistencia provoca una respuesta fisiológica de ajuste en los sistemas cardiovascular, musculoesquelético y hematológico. Sin embargo, las propiedades estructurales y funcionales de los pulmones no cambian de manera significativa (Dempsey, 1986; McKenzie, 2012). Consecuentemente, los pulmones podrían ser un factor limitante para el rendimiento en la extraordinaria mejora de la fisiología que se aprecia en deportistas altamente entrenados. El ejercicio en el medio terrestre no proporciona suficiente estímulo para la remodelación y el crecimiento de los pulmones (Wagner, 2005). La adaptación biológica del cuerpo humano al ejercicio no ha encontrado un camino dentro de las leyes físicas para aumentar la funcionalidad pulmonar (Wagner, 2005), pero la evidencia es sólida respecto a que el sistema pulmonar no está tan adaptado a medida que la forma física aumenta (Sheel et al., 2004).

La capacidad de difusión del monóxido de carbono (DL_{CO}) ofrece una imagen integrada de los mecanismos que componen la transferencia de O_2 desde el aire atmosférico hasta los capilares pulmonares (Neder et al., 2019) y proporciona una medida universalmente aceptada de la difusión de gases en los pulmones (Hegewald, 2009). Se ha demostrado que durante el ejercicio de alto nivel la difusión pulmonar puede quedar limitada, llevando a un aumento de la diferencia alveolocapilar de oxígeno y a una hipoxemia arterial inducida por el ejercicio (Stickland et al., 2013), con lo que el estudio de la DL_{CO} en el deporte de alto nivel tiene un interés justificado.

La literatura científica no ha descrito de forma extensiva los cambios en la DL_{CO} en deportistas acuáticos de élite. Mientras que los deportes terrestres no cambian la DL_{CO} (Lazovic et al., 2018), la natación (Mickleborough et al., 2008), la natación artística (Bjurstrom & Schoene, 1987) o el buceo libre (Schagatay et al., 2012), han sido asociados a un aumento de la capacidad pulmonar y la difusión.

La natación ha sido descrita como una de las formas de actividad física más saludables, proporcionando un desarrollo completo del organismo (Warburton et al., 2006). A diferencia de otros deportes, y pese a carecer de impactos mecánicos, la natación involucra de forma exigente tanto a los músculos locomotores como a los músculos respiratorios. Así mismo, ciertas condiciones asociadas a la natación tienen un impacto en los pulmones y las vías respiratorias que podrían favorecer un ajuste fisiológico o fisiopatológico en el sistema pulmonar (Figura 1). Estas condiciones podrían presentarse con mayor o menor intensidad, según la exposición particular a la natación y los condicionantes estructurales de cada individuo.

Figura 1. Factores intrínsecos de la práctica de la natación relacionados con el estrés de la función respiratoria.



Se ha descrito que la posición del cuerpo horizontal y la inmersión acuática también estimulan el crecimiento de la capacidad pulmonar y la difusión. Durante el ejercicio en el medio acuático, los nadadores también se exponen a una frecuencia respiratoria reducida “contra” las fuerzas hidrostáticas producidas por el agua, lo que requiere inspiraciones más fuertes que mejoran la fuerza de los músculos inspiratorios (Lavin et al., 2015) y ciclos respiratorios más largos, que mimetizan el entrenamiento de hipoxia intermitente donde la hipercapnia y la hipoxia ocurren (Stavrou et al., 2015).

Esta divergencia entre deportes terrestres y acuáticos también puede tener implicaciones en el tratamiento de enfermedades respiratorias y ha sido estudiada en el tratamiento de enfermedades pulmonares, tales como el asma (Carew & Cox, 2017) o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (De Souto et al., 2012), mostrando resultados positivos de la función pulmonar en los pacientes que practicaron ejercicio acuático (McNamara et al., 2013). Estos resultados adquieren mayor relevancia teniendo en cuenta que la DL_{CO} es un importante predictor de mortalidad en la población general (Neas & Schwartz, 1998).

Finalmente, el manejo clínico de las enfermedades pulmonar también puede mejorar a partir de las valoraciones fisiológicas de los deportistas de elite, siendo éstas una referencia de la optimización fisiológica al más alto nivel (Wells & Norris, 2009). A consecuencia, el objetivo de este estudio es evaluar la difusión alveolocapilar y el volumen pulmonar de diferentes deportistas acuáticos de élite, en concreto: nadadores, nadadoras artísticas y jugadores de waterpolo. El objetivo secundario es correlacionar los parámetros de difusión pulmonar (DL_{CO}) según deporte y nivel individual de forma física (VO_2max).

Metodología

Participantes

Los participantes fueron 64 deportistas de élite absoluto-junior que entrenan regularmente en el Centre d'Alt Rendiment (CAR) de Sant Cugat: 31 nadadores (11 mujeres y 20 hombres), 21 waterpolistas (11 mujeres y 10 hombres) y 12 nadadoras artísticas del equipo nacional español. Su volumen de entrenamiento consiste en 8–10 sesiones de piscina y 4–5 sesiones de acondicionamiento físico por semana, acumulando 25-35 horas de entrenamiento semanales.

Diseño experimental

Los participantes realizaron dos pruebas de DL_{CO} antes del comienzo del estudio para familiarizarse con el método. Después, se realizó la *prueba de única respiración* en una condición basal, por la mañana y antes de entrenar. El sistema se colocó en una sala de exploraciones, a 20 metros de la piscina, en la misma instalación.

Medición de la difusión pulmonar (DL_{CO}) y la capacidad pulmonar

La prueba de laboratorio utilizada para medir la DL_{CO} fue *el método de única respiración*. El procedimiento requiere de un espirómetro computarizado (Ganshorn, PowerCube Diffusion+, Niederlauer, Germany) unido a un cilindro con una mezcla de gases de concentración conocida. La mezcla de gases utilizada en nuestro caso fue: 0,3% de CO; 11% de He, como gas inerte de referencia, y 20,9% de O₂ completado con N₂. El método mide la absorción de CO por los pulmones durante un breve periodo de tiempo en apnea, y para realizar las determinaciones se siguieron las recomendaciones dadas en un reciente comunicado conjunto de la American Thoracic Society (ATS) y la European Respiratory Society (ERS) (Graham et al., 2017). Cada participante comienza la prueba sentado con una boquilla y una pinza en la nariz colocadas correctamente para que la mezcla de gases no pueda salir de las vías respiratorias. La maniobra se inicia con varias respiraciones corrientes y, cuando el sujeto se siente cómodo, se le pide una exhalación no forzada y completa hasta el volumen residual (RV). Entonces, el técnico conecta la mezcla de gases al espirómetro y el sujeto hace una inhalación máxima y rápida hasta la capacidad total pulmonar (TLC). Después de esto, el técnico le indica al participante que mantenga el aire en apnea durante 10 segundos y, seguidamente, haga una exhalación completa y sin interrupciones en menos de 4 s para finalizar la prueba con una respiración corriente. La concentración de hemoglobina fue determinada mediante una pequeña muestra de sangre capilar, utilizada para ajustar la DL_{CO} a sus parámetros individuales antes de comenzar el estudio. Se dejaron al menos 4 minutos entre prueba y prueba para asegurar la eliminación completa de los gases. En esta prueba, el CO es utilizado para medir las propiedades de difusión de la membrana alveolocapilar mientras que el He es utilizado como un gas inerte de referencia para valorar el volumen alveolar (VA) y el resto de los parámetros pulmonares descritos. Adicionalmente, se evaluaron: el coeficiente de transferencia de los pulmones para el CO (K_{CO}); la TLC, la capacidad vital inspirada (VC_{IN}) y el RV. El porcentaje, respecto a su referencia para edad y altura (%-referencia), de los parámetros pulmonares fue calculado de acuerdo con el material suplementario de Stanojevic et al. (2017).

Prueba de esfuerzo máximo

Se realizó una prueba incremental para caracterizar la capacidad aeróbica de cada uno de los participantes en el estudio. Se determinó el consumo de oxígeno máximo ($VO_2\text{max}$) y la ventilación máxima ($V_{E\text{max}}$). La prueba fue realizada en una cinta rodante ergométrica, comenzando a una velocidad de 6 km/h e incrementando 1 km/h cada minuto hasta el agotamiento. Esta prueba de laboratorio no mimetiza las características biomecánicas de la natación, por lo tanto, cabe señalar que la capacidad fisiológica real de los participantes podría ser subestimada respecto a la implicación fisiológica durante la natación en el medio acuático.

Consideraciones éticas

Todos los procedimientos del estudio siguieron los principios de la Declaración de Helsinki para experimentación con humanos y se desarrollaron de acuerdo con los estándares éticos del Comité Ético de Investigación Clínica de la Direcció General de l'Esport del Consell Català de l'Esport (05-2020-CEICEGC). Un consentimiento informado fue obtenido por los participantes o sus tutores legales antes de comenzar el estudio.

Análisis de datos

Los parámetros pulmonares se presentan descritos como valor promedio \pm desviación estándar (SD). Las diferencias entre grupos de los parámetros respiratorios se midieron mediante un análisis de la varianza (ANOVA) de un factor. El nivel de significación estadística se estableció en $p < 0.05$. Las correlaciones entre variables pulmonares y antropométricas o fisiológicas fue determinado mediante el coeficiente de Pearson. El software utilizado para el análisis estadístico fue el paquete StatGraphics 18.

Resultados

Descripción antropométrica y fisiológica

Los parámetros antropométricos y fisiológicos recogidos en deportistas acuáticos de élite se muestran en la Tabla 1 como media \pm desviación estándar (SD). Los deportistas masculinos de natación presentaron valores significativamente más altos respecto a los jugadores de waterpolo en $VO_2\text{max}$ ($60,1 \pm 4,2$ vs. $50,6 \pm 6,5$ $\text{mL} \cdot \text{Kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$), $V_{E\text{max}}$ ($150,5 \pm 20,9$ vs. $125,7 \pm 16,5$ $\text{L} \cdot \text{min}^{-1}$) y FVC ($6,11 \pm 1,0$ vs. $4,87 \pm 0,54$ L). Entre las deportistas femeninas, las nadadoras de natación mostraron los valores más elevados respecto a nadadoras artísticas y jugadoras de waterpolo en el $VO_2\text{max}$ ($54,5 \pm 2,5$ vs. $45,9 \pm 4,8$ vs. $43,9 \pm 4,5$ $\text{mL} \cdot \text{Kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en la $V_{E\text{max}}$ ($109,0 \pm 12,7$ vs. $96,5 \pm 20,9$ vs. $97,7 \pm 10,1$ L).

Tabla 1. Descripción antropométrica y fisiológica de la muestra de deportistas acuáticos estudiada.

	Natación		Natación Artística		Waterpolo	
	Femenino	Masculino	Femenino	Femenino	Masculino	Masculino
Age (y)	18.3 ± 3.0	18.1 ± 1.9	21.5 ± 3.6		17.4 ± 0.7	17.0 ± 1.7
Height (cm)	169.5 ± 6.0	182.0 ± 6.3	170.3 ± 4.5		171.4 ± 7.9	179.2 ± 9.3
Body weight (Kg)	58.8 ± 6.2	72.6 ± 6.8	57.0 ± 6.1		68.1 ± 6.5	67.0 ± 10.3
BMI	20.4 ± 1.3	21.9 ± 1.4	19.7 ± 1.7		23.1 ± 1.2	20.9 ± 1.7
6 skinfold (mm)	77.6 ± 13.0	51.5 ± 12.8	74.5 ± 8.4		109.9 ± 18.6	69.5 ± 8.4
VO ₂ max (mL·Kg ⁻¹ ·min ⁻¹)	54.5 ± 2.5	60.1 ± 4.2	45.9 ± 4.8		43.9 ± 4.5	50.6 ± 6.5
V _E max (L·min ⁻¹)	109.0 ± 12.7	150.5 ± 20.9	96.5 ± 20.9		97.7 ± 10.1	125.7 ± 16.5

Cambios en los parámetros pulmonares de espirometría entre deportes acuáticos

Los parámetros pulmonares de espirometría recogidos en deportistas acuáticos de élite se muestran en la Tabla 2 como media ± desviación estándar (SD). Los deportistas masculinos de natación presentaron valores significativamente más altos respecto a los jugadores masculinos de waterpolo en FVC (6,11 ± 1,0 vs. 4,87 ± 0,54 L) y FEV1 (4,96 ± 0,78 vs. 4,10 ± 0,49 L). Por otro lado, no hubo diferencias significativas entre las deportistas femeninas, respectivamente nadadoras, nadadoras artísticas y jugadoras de waterpolo en FVC (4,31 ± 0,40 vs. 4,46 ± 0,45 vs. 4,20 ± 0,40 L) ni en FEV1 (3,63 ± 0,40 vs. 3,68 ± 0,50 vs. 3,35 ± 0,59 L).

Tabla 2. Comparación de los parámetros pulmonares de espirometría forzada en deportistas de diferentes disciplinas acuáticas: Natación, Natación Artística y Waterpolo.

	Natación		Natación Artística		Waterpolo	
	Femenino	Masculino	Femenino	Femenino	Masculino	Masculino
FVC (L)	4.31 ± 0.40	6.11 ± 1.0 *	4.46 ± 0.45		4.20 ± 0.40	4.87 ± 0.54 * ^a
FVC (%-referencia)	107 ± 8	116 ± 15	106 ± 10		97 ± 10	96 ± 6
FEV1 (L)	3.63 ± 0.40	4.96 ± 0.78 *	3.68 ± 0.50		3.35 ± 0.59 ^{a,b}	4.10 ± 0.49 * ^a
FEV1 (%-referencia)	104 ± 7	114 ± 15	104 ± 14		90 ± 15	98 ± 5
FEV1/FVC	84.24 ± 2.6	81.25 ± 5.2	82.57 ± 8.9		79.63 ± 10.6	84.39 ± 7.6
PEF (L·s ⁻¹)	6.78 ± 0.9	9.09 ± 2.0 *	6.84 ± 1.29		6.31 ± 1.01	8.16 ± 1.27 *
MEF25-75 (L·s ⁻¹)	3.73 ± 0.64	4.71 ± 0.91 *	3.65 ± 1.03		3.18 ± 1.14	4.20 ± 1.17 *

Los valores se expresan en media ± desviación estándar (SD). *Significativamente diferente entre sexos (p<0.05)

^a Significativamente diferente respecto a los nadadores (p<0.05) ^b Significativamente diferente respecto a las nadadoras artísticas (p<0.05)

Cambios en los parámetros pulmonares entre deportes acuáticos

La comparación de los parámetros pulmonares entre deportistas de diferentes disciplinas acuáticas, se recogen en la Tabla 3 como media ± desviación estándar (SD). La DL_{CO} es mayor en el conjunto de deportistas acuáticos comparado a su referencia poblacional para altura y edad, tanto en mujeres (33,4 ± 9,4 mL·min⁻¹·mmHg⁻¹; 135%) como en hombres

($48,0 \pm 5,83 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{mmHg}^{-1}$; 148%), así como en la evaluación por deporte y sexo (Table 3).

Tabla 3. Comparación de los parámetros de difusión y capacidad pulmonar en deportistas de diferentes disciplinas acuáticas: Natación, Natación Artística y Waterpolo.

	Natación		Natación Artística		Waterpolo	
	Femenino	Masculino	Femenino	Femenino	Femenino	Masculino
DL _{CO} (mL·min ⁻¹ ·mmHg ⁻¹)	34.7 ± 5.6	50.4 ± 5.3 *	33.4 ± 4.0		32.1 ± 5.6	43.4 ± 7.0 * ^b
DL _{CO} (%-referencia)	145 ± 18	151 ± 15	137 ± 15		123 ± 20	144 ± 17
K _{CO} (mL·min ⁻¹ ·mmHg ⁻¹ ·L ⁻¹)	5.93 ± 0.73	5.98 ± 0.57	5.14 ± 0.65		5.83 ± 0.46	6.24 ± 0.67
K _{CO} (%-referencia)	125 ± 16	116 ± 11	109 ± 13		112 ± 9	126 ± 16
VA (L)	5.95 ± 0.78	8.36 ± 1.06 *	6.53 ± 0.53		5.48 ± 0.63 ^c	6.94 ± 0.61 * ^b
VA (%-referencia)	117 ± 11	129 ± 14	124 ± 7		110 ± 13	116 ± 12
TLC (L)	6.09 ± 0.78	8.51 ± 1.06 *	6.66 ± 0.53		5.63 ± 0.63 ^c	7.09 ± 0.61 * ^b
TLC (%-referencia)	116 ± 10	133 ± 18	124 ± 11		110 ± 13	115 ± 11
VC _{IN} (L)	4,29 ± 0.89	6.44 ± 1.4 *	4.99 ± 0.32		4.17 ± 0.51 ^c	5.26 ± 0.52 * ^b
RV (L)	1.80 ± 0.69	2.07 ± 1.22	1.67 ± 0.39		1.46 ± 0.39	1.83 ± 0.36 *
RV (%-referencia)	140 ± 63	135 ± 32	122 ± 26		127 ± 32	136 ± 25

Los valores se expresan en media ± desviación estándar (SD). *Significativamente diferente entre sexos (p<0.05) ^a Significativamente diferente respecto a los nadadores (p<0.05) ^b Significativamente diferente respecto a las nadadoras artísticas (p<0.05)

Respecto a las deportistas femeninas, no hubo diferencias significativas en la DL_{CO} entre nadadoras, nadadoras artísticas y jugadoras de waterpolo ($34,7 \pm 8,3$ vs. $33,4 \pm 4,0$ vs. $32,1 \pm 5,6 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{mmHg}^{-1}$), mientras que sólo las nadadoras artísticas tuvieron valores más altos que las jugadoras de waterpolo en VA ($6,53 \pm 0,53$ vs. $5,48 \pm 0,63$ L), TLC ($6,66 \pm 0,53$ vs. $5,63 \pm 0,63$ L) y VC_{IN} ($4,99 \pm 0,32$ vs. $4,17 \pm 0,51$ L).

En el caso de los deportistas masculinos, los nadadores tuvieron mayores valores pulmonares que los jugadores de waterpolo en DL_{CO} ($50,4 \pm 5,3$ vs. $43,4 \pm 7,0 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{mmHg}^{-1}$), VA ($8,36 \pm 1,06$ vs. $6,94 \pm 0,61$ L), TLC ($8,51 \pm 1,06$ vs. $5,26 \pm 0,52$ L) y VC_{IN} ($6,44 \pm 1,40$ vs. $5,26 \pm 0,52$ L).

Discusión

Este estudio muestra que los deportistas acuáticos tienen una mayor capacidad pulmonar y difusión de gases que la correspondiente a la población de referencia para su misma estatura y edad. Por deportes, los nadadores masculinos tienen una mayor capacidad y difusión pulmonar que los jugadores de waterpolo, mientras que las nadadoras artísticas tienen una mayor capacidad pulmonar que las jugadoras de waterpolo.

La naturaleza de los tres deportes acuáticos presentados es distinta, pero todos ellos comparten, en mayor o menor medida, el desplazamiento acuático mediante la natación. Se ha descrito que los nadadores tienen pulmones más grandes y mejor capacidad de difusión que deportistas de disciplinas terrestres o sujetos no entrenados (Armour et al.,

1993; Mickleborough et al., 2008; Rosser-Stanford et al., 2019). Una mayor capacidad pulmonar aumenta el área disponible para el intercambio de gases y mejora la flotación en el agua, disminuyendo la resistencia al avance (Clanton et al., 1987) y favoreciendo el rendimiento en este deporte.

La inmersión acuática del cuerpo provoca una conocida respuesta fisiológica denominada “respuesta de inmersión” (Schagatay et al., 2000). La respuesta de inmersión (*diving response*) induce cambios mediados por una respuesta de parasimpática vagal en los sistemas cardiovascular y respiratorio. Por un lado, se produce una redistribución del flujo sanguíneo periférico hacia la circulación central y, por otro, una vasoconstricción periférica, un aumento de la presión arterial y una disminución del gasto cardiaco (Ferretti & Costa, 2003). Todo esto sumado a la fuerza de la presión hidrostática del agua contra la pared torácica y la elevada resistencia de las vías respiratorias provocan un aumento del trabajo de respiración durante la natación en comparación con otras disciplinas, como el ciclismo (Leahy et al., 2019).

La mecánica respiratoria en natación es compleja, pues en ella se combina una fase de inspiración forzada con la cabeza fuera del agua con una fase de exhalación prolongada con la cabeza dentro del agua. Por tanto, los nadadores deben establecer un patrón de respiración controlado, que se ha de coordinar con la mecánica de brazada y el ritmo de natación (Mickleborough et al., 2008). Los nadadores, y en menor medida los jugadores de waterpolo, alternan periodos de apnea cortos con inspiraciones casi máximas mientras realizan un ejercicio de larga duración y alta implicación metabólica. Las nadadoras artísticas, en cambio, realizan largos periodos de apnea durante un periodo de tiempo más corto, correspondiente a su rutina artística. Ambas condiciones provocan una baja frecuencia respiratoria y una alta presión vascular pulmonar que puede estresar el sistema respiratorio mediante maniobras de hiper expansión de la pared torácica, hipercapnia, hipoxia y carga mecánica (Alentejano et al., 2010; Masuda et al., 1981).

El mecanismo exacto por el que se produce la mejora de los volúmenes pulmonares y la capacidad de difusión debido al entrenamiento de natación no se conoce. Sin embargo, todos los deportistas acuáticos de este estudio tienen capacidades pulmonares extremadamente desarrolladas, tanto mujeres (VA: $6,00 \pm 9,38$ L; 135%) como hombres (VA: $7,88 \pm 1,48$ L; 124%), y, especialmente, una muy aumentada capacidad de difusión, tanto en mujeres (DL_{CO}: 135%) como en hombres (DL_{CO}: 148%). Ha sido descrito que el entrenamiento intensivo de natación en niños prepuberales provoca un crecimiento pulmonar isotrópico y un mejor desarrollo de las vías respiratorias y del espacio alveolar (Courteix et al., 1997). Posibles vías metabólicas relacionadas con genes activados por la hipoxia y el estrés mecánico en los capilares alveolares parecen estar relacionados con el crecimiento pulmonar. Tanto las expansiones pulmonares hasta la TLC (Clanton et al., 1987), como las exposiciones a apneas repetidas en el agua (Wagner, 2005) que se producen durante la natación y la inmersión acuática, podrían ser el motivo por el que nadadores (Mickleborough et al., 2008), buceadores en apnea (Schagatay et al., 2012) y nadadoras (Bjurstrom & Schoene, 1987) tienen mayor capacidad pulmonar y difusión que deportistas terrestres.

Por otro lado, Armour et al. (1993) han mostrado que la capacidad de difusión es mayor en nadadores en relación a un mayor tamaño de la caja torácica, que contiene un número

de alveolos mayor comparado con corredores y sujetos control. Sin embargo, los deportistas acuáticos de este estudio también tienen una K_{CO} más alta, tanto en mujeres ($115 \pm 12 \%$) como en hombres ($119 \pm 13 \%$), sugiriendo que deportistas acuáticos de élite también mejoran su coeficiente de transferencia de gases en los pulmones para una superficie alveolar dada.

Durante la natación, los requerimientos de inspiraciones rápidas casi máximas desde la capacidad residual funcional, durante cortos intervalos de tiempo, así como la restricción de la ventilación en cada ciclo respiratorio, constituyen un estímulo condicional de hipoxia intermitente y actividad mecánica, ya descritos como los principales estímulos para la mejora de la respiración (Mazic et al., 2015; Wagner, 2005). En este estudio, los parámetros pulmonares de nadadores y de nadadoras artísticas destacan por encima de los jugadores de waterpolo. Esto coincide con que, tanto la natación como la natación artística, se exponen a los factores estimulantes de la mejora de la función pulmonar, como es el estrés mecánico y la hipoxia intermitente en el caso de la natación, y la hipoxia intermitente en el caso de la natación artística, sugiriendo que, además del medio acuático en sí, el tipo de actividad que se desarrolla en el agua es también importante para la mejora de la función pulmonar.

En este sentido, se ha descrito que no hay un beneficio adicional del entrenamiento de músculos respiratorios en tanto y cuanto se desarrolle un entrenamiento de natación de élite (Mickleborough et al., 2008). Nuestra interpretación de este fenómeno es que el entrenamiento de natación en sí ya es un estímulo suficiente para el desarrollo de los músculos respiratorios, consiguiendo mejorar así la capacidad pulmonar de los practicantes. Por lo tanto, no es descartable que otros deportistas o incluso pacientes con insuficiencia respiratoria podrían beneficiarse de esta característica de la natación para mejorar su capacidad funcional pulmonar. Este es un factor que considerar cuando se realiza rehabilitación de enfermedades respiratorias en el medio acuático.

Además del medio acuático, la mecánica de brazada coordinada con una baja frecuencia respiratoria y las apneas intermitentes podrían mejorar el pronóstico de algunas enfermedades pulmonares como el asma (Carew & Cox, 2017) y el EPOC (De Souto et al., 2012), aunque estos estudios no utilizan la natación como método de ejercicio, sino una combinación de ejercicios de fuerza y movilidad en el medio acuático. También se ha visto que, en la distancia caminada en la prueba de resistencia en lanzadera, mejoraba más después de un programa de ejercicios en el medio acuático que en el medio terrestre (McNamara et al., 2013).

Por el momento, las evidencias son limitadas respecto a que el entrenamiento en el medio acuático ofrece más beneficios para la mejora de la capacidad aeróbica que el entrenamiento en el medio terrestre, Futuros estudios deben incluir la natación en estos protocolos de ejercicio acuático, debido los efectos que provoca el estrés mecánico y la hipoxia intermitente, además de los ejercicios de fuerza y movilidad, para un mayor beneficio de la terapia acuática sobre la función pulmonar.

Uno de los principales retos de la fisiología pulmonar es comprender los mecanismos que subyacen a la plasticidad pulmonar, y encontrar formas de mejorar las capacidades estructurales y funcionales (Hsia et al., 2016) En este sentido, el estudio de la natación como modelo condicional podría ser de utilidad.

Conclusiones

La práctica de deportes en el medio acuático es beneficiosa para la mejora de la función pulmonar. Los deportistas acuáticos de élite estudiados tienen pulmones más grandes y una mejor capacidad de difusión pulmonar que su población de referencia para la misma edad y estatura. Específicamente, los nadadores masculinos tienen mejor capacidad pulmonar y difusión que los jugadores de waterpolo y, las nadadoras artísticas, tienen mejor capacidad pulmonar que las jugadoras femeninas de waterpolo. Futuras investigaciones deberán desarrollar un análisis longitudinal para conocer el impacto de la práctica de distintos deportes acuáticos en la función pulmonar, y poder trasladar estos resultados a la población general y a la rehabilitación de la función pulmonar en personas con patologías.

Agradecimientos

Los autores quisiéramos agradecer la predisposición a participar de los deportistas participantes, a los entrenadores de la Federación Catalana de Natación Luis Rodriguez, Marc Tribulietx, Jordi Valls, Carla Fargas, y a la entrenadora de la Real Federación Española de Natación, Mayuko Fujiki por la colaboración en la realización de este estudio. También nos gustaría agradecer a Ganshorn Medizin Electronic GmbH y a SANRO Electromedicina por la asistencia del equipo técnico para el desarrollo de esta investigación.

References

- Alentejano, T. C., Marshall, D., & Bell, G. J. (2010). Breath holding with water immersion in synchronized swimmers and untrained women. *Research in Sports Medicine, 18*(2), 97–114. <https://doi.org/10.1080/15438620903323678>
- Armour, J., Donnelly, P. M., & Bye, P. T. P. (1993). The large lungs of elite swimmers : an increased alveolar number? *Eur Respir J, 6*, 237–247.
- Bjurstrom, R. L., & Schoene, R. B. (1987). Control of ventilation in elite synchronized swimmers. *Journal of Applied Physiology, 63*(3), 1019–1024. <https://doi.org/10.1152/jappl.1987.63.3.1019>
- Carew, C., & Cox, D. (2017). Laps or lengths? The effects of different exercise programmes on asthma control in children. *Journal of Asthma, September*. <https://doi.org/10.1080/02770903.2017.1373806>
- Clanton, T. L., Dixon, G. F., Drake, J., & Gadek, J. E. (1987). Effects of swim training on lung volumes and inspiratory muscle conditioning. *American Physiological Society, 62*(1), 39–46. <https://doi.org/10.1152/jappl.1987.62.1.39>
- Courteix, D., Obert, P., Lecoq, A. M., Guenon, P., & Koch, G. (1997). Effect of intensive swimming training on lung volumes, airway resistances and on the maximal expiratory flow-volume relationship in prepubertal girls. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology, 76*(3), 264–269. <https://doi.org/10.1007/s004210050246>
- De Souto Araujo, Z. T., De Miranda Silva Nogueira, P. A., Cabral, E. E. A., De Paula Dos Santos, L., Da Silva, I. S., & Ferreira, G. M. H. (2012). Effectiveness of low-

- intensity aquatic exercise on COPD: A randomized clinical trial. *Respiratory Medicine*, 106(11), 1535–1543. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2012.06.022>
- Dempsey, J. A. (1986). Is the lung built for exercise? *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 18(2), 143–155.
- Ferretti, G., & Costa, M. (2003). Diversity in and adaptation to breath-hold diving in humans. *Comparative Biochemistry and Physiology*, 136(03), 205–213. [https://doi.org/10.1016/S1095-6433\(03\)00134-X](https://doi.org/10.1016/S1095-6433(03)00134-X)
- Graham, B. L., Brusasco, V., Burgos, F., Cooper, B. G., Jensen, R., Kendrick, A., Macintyre, N. R., Thompson, B. R., & Wanger, J. (2017). 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *European Respiratory Journal*, 49(1), 1–31. <https://doi.org/10.1183/13993003.00016-2016>
- Hegewald, M. J. (2009). Diffusing capacity. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*, 37(3), 159–166. <https://doi.org/10.1007/s12016-009-8125-2>
- Hsia, C. C. W., Hyde, D. M., Weibel, E. R., & National, C. (2016). Lung Structure and the Intrinsic Challenges of Gas Exchange. *Compr Physiol*, 6(2), 827–895. <https://doi.org/10.1002/cphy.c150028.Lung>
- Lavin, K. M., Guenette, J. A., Smoliga, J. M., & Zavorsky, G. S. (2015). Controlled-frequency breath swimming improves swimming performance and running economy. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*, 25(1), 16–24. <https://doi.org/10.1111/sms.12140>
- Lazovic, B., Zlatkovic-Svenda, M., Grbovic, J., Milenković, B., Sipetic-Grujicic, S., Kopitovic, I., & Zugic, V. (2018). Comparison of lung diffusing capacity in young elite athletes and their counterparts. *Revista Portuguesa de Pneumologia (English Edition)*, xx. <https://doi.org/10.1016/j.rppnen.2017.09.006>
- Leahy, M. G., Summers, M. N., Peters, C. M., Molgat-Seon, Y., Geary, C. M., & Sheel, A. W. (2019). The Mechanics of Breathing during Swimming. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 51(7), 1467–1476. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001902>
- Masuda, Y., Yoshida, A., Hayashi, F., Sasaki, K., & Honda, Y. (1981). The Ventilatory Responses to Hypoxia and Hypercapnia in the Ama. *The Japanese Journal of Physiology*, 31(2), 187–197. <https://doi.org/10.2170/jjphysiol.31.187>
- Mazic, S., Lazovic, B., Djelic, M., Suzic-Lazic, J., Djordjevic-Saranovic, S., Durmic, T., Soldatovic, I., Zikic, D., Gluovic, Z., & Zugic, V. (2015). Respiratory parameters in elite athletes - does sport have an influence? *Revista Portuguesa de Pneumologia*, 21(4), 192–197. <https://doi.org/10.1016/j.rppnen.2014.12.003>
- McKenzie, D. C. (2012). Respiratory physiology: Adaptations to high-level exercise. *British Journal of Sports Medicine*, 46(6), 381–384. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2011-090824>
- Mcnamara, R. J., Mckeough, Z. J., Mckenzie, D. K., & Alison, J. A. (2013). Water-based exercise training for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013(12). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008290.pub2>
- Mickleborough, T. D., Stager, J. M., Chatham, K., Lindley, M. R., & Ionescu, A. A. (2008). Pulmonary adaptations to swim and inspiratory muscle training. *European*

- Journal of Applied Physiology*, 103, 635–646. <https://doi.org/10.1007/s00421-008-0759-x>
- Neas, L. M., & Schwartz, J. (1998). Pulmonary Function Levels as Predictors of Mortality in a National Sample of US Adults. *American Journal of Epidemiology*, 147(11), 1011–1018.
- Neder, J. A., Berton, D. C., Muller, P. T., & O'Donnell, D. E. (2019). Incorporating Lung Diffusing Capacity for Carbon Monoxide in Clinical Decision Making in Chest Medicine. *Clinics in Chest Medicine*, 40(2), 285–305. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2019.02.005>
- Rosser-Stanford, B., Backx, K., Lord, R., & Williams, E. M. (2019). Static and dynamic lung volumes in swimmers and their ventilatory response to maximal exercise. *Lung*, 197(1), 15–19. <https://doi.org/10.1007/s00408-018-0175-x>
- Schagatay, E., Richardson, M. X., & Lodin-Sundström, A. (2012). Size matters: Spleen and lung volumes predict performance in human apneic divers. *Frontiers in Physiology*, 3(173), 1–8. <https://doi.org/10.3389/fphys.2012.00173>
- Schagatay, E., Van Kampen, M., Emanuelsson, S., & Holm, B. (2000). Effects of physical and apnea training on apneic time and the diving response in humans. *European Journal of Applied Physiology*, 82(3), 161–169. <https://doi.org/10.1007/s004210050668>
- Sheel, A. W., Richards, J. C., Foster, G. E., & Guenette, J. A. (2004). Sex differences in respiratory exercise physiology. *Sports Medicine*, 34(9), 567–579. <https://doi.org/10.2165/00007256-200434090-00002>
- Stanojevic, S., Graham, B. L., Cooper, B. G., Thompson, B. R., Carter, K. W., Francis, R. W., & Hall, G. L. (2017). Official ERS technical standards: Global Lung Function Initiative reference values for the carbon monoxide transfer factor for Caucasians. *European Respiratory Journal*, 50(3). <https://doi.org/10.1183/13993003.00010-2017>
- Stavrou, V., Toubekis, A. G., & Karetsi, E. (2015). Changes in respiratory parameters and fin-swimming performance following a 16-week training period with intermittent breath holding. *Journal of Human Kinetics*, 49(1), 89–98. <https://doi.org/10.1515/hukin-2015-0111>
- Stickland, M. K., Lindinger, M. I., Olfert, I. M., Heigenhauser, G. J. F., & Hopkins, S. R. (2013). Pulmonary gas exchange and acid-base balance during exercise. *Comprehensive Physiology*, 3(2). <https://doi.org/10.1002/cphy.c110048>
- Wagner, P. D. (2005). Why doesn't exercise grow the lungs when other factors do? *Exercise and Sports Sciences Reviews*, 33(15), 3–8.
- Warburton, D. E. R., Nicol, C. W., & Bredin, S. S. D. (2006). Health benefits of physical activity: the evidence. *Family Medicine and Primary Care Review*, 8(3), 1110–1115.
- Wells, G. D., & Norris, S. R. (2009). Assessment of physiological capacities of elite athletes & respiratory limitations to exercise performance. *Paediatric Respiratory Reviews*, 10(3), 91–98. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2009.04.002>

5. Resumen global de los resultados

Descripción de la capacidad y difusión pulmonar en deportistas acuáticos

La comparación de los parámetros pulmonares entre deportistas de diferentes disciplinas acuáticas, se recogen en la Tabla 1 como media \pm desviación estándar (SD). La DL_{CO} es mayor en el conjunto de deportistas acuáticos comparado a su referencia poblacional para altura y edad, tanto en mujeres (33,4 \pm 9,4 mL·min⁻¹·mmHg⁻¹; 135%) como en hombres (48,0 \pm 5,83 mL·min⁻¹·mmHg⁻¹; 148%), así como en la evaluación por deporte y sexo (Table 1).

Respecto a las deportistas femeninas, no hubo diferencias significativas en la DL_{CO} entre nadadoras, nadadoras artísticas y jugadoras de waterpolo (34,7 \pm 8,3 vs. 33,4 \pm 4,0 vs. 32,1 \pm 5,6 mL·min⁻¹·mmHg⁻¹), mientras que sólo las nadadoras artísticas tuvieron valores más altos que las jugadoras de waterpolo en VA (6,53 \pm 0,53 vs. 5,48 \pm 0,63 L), TLC (6,66 \pm 0,53 vs. 5,63 \pm 0,63 L) y VC_{IN} (4,99 \pm 0,32 vs. 4,17 \pm 0,51 L).

En el caso de los deportistas masculinos, los nadadores tuvieron mayores valores que los jugadores de waterpolo en DL_{CO} (50,4 \pm 5,3 vs. 43,4 \pm 7,0 mL·min⁻¹·mmHg⁻¹), VA (8,36 \pm 1,06 vs. 6,94 \pm 0,61 L), TLC (8,51 \pm 1,06 vs. 5,26 \pm 0,52 L) y VC_{IN} (6,44 \pm 1,40 vs. 5,26 \pm 0,52 L).

Tabla 1. Comparación de los parámetros de difusión y capacidad pulmonar en deportistas de diferentes disciplinas acuáticas: Natación, Natación Artística y Waterpolo.

	Natación		Natación Artística		Waterpolo	
	Femenino	Masculino	Femenino	Femenino	Masculino	
DL _{CO} (mL·min ⁻¹ ·mmHg ⁻¹)	34,7 \pm 5,6	50,4 \pm 5,3 *	33,4 \pm 4,0	32,1 \pm 5,6	43,4 \pm 7,0 * b	
DL _{CO} (%-referencia)	145 \pm 18	151 \pm 15	137 \pm 15	123 \pm 20	144 \pm 17	
K _{CO} (mL·min ⁻¹ ·mmHg ⁻¹ ·L ⁻¹)	5,93 \pm 0,73	5,98 \pm 0,57	5,14 \pm 0,65	5,83 \pm 0,46	6,24 \pm 0,67	
K _{CO} (%-referencia)	125 \pm 16	116 \pm 11	109 \pm 13	112 \pm 9	126 \pm 16	
VA (L)	5,95 \pm 0,78	8,36 \pm 1,06 *	6,53 \pm 0,53	5,48 \pm 0,63 c	6,94 \pm 0,61 * b	
VA (%-referencia)	117 \pm 11	129 \pm 14	124 \pm 7	110 \pm 13	116 \pm 12	
TLC (L)	6,09 \pm 0,78	8,51 \pm 1,06 *	6,66 \pm 0,53	5,63 \pm 0,63 c	7,09 \pm 0,61 * b	
TLC (%-referencia)	116 \pm 10	133 \pm 18	124 \pm 11	110 \pm 13	115 \pm 11	
VC _{IN} (L)	4,29 \pm 0,89	6,44 \pm 1,4 *	4,99 \pm 0,32	4,17 \pm 0,51 c	5,26 \pm 0,52 * b	
RV (L)	1,80 \pm 0,69	2,07 \pm 1,22	1,67 \pm 0,39	1,46 \pm 0,39	1,83 \pm 0,36 *	
RV (%-referencia)	140 \pm 63	135 \pm 32	122 \pm 26	127 \pm 32	136 \pm 25	

Los valores se expresan en media \pm desviación estándar (SD). *Significativamente diferente entre sexos (P<0.05) ^a

Significativamente diferente respecto a los nadadores (P<0.05) ^b Significativamente diferente respecto a las nadadoras artísticas (P<0.05)

Disminución de la difusión pulmonar después del entrenamiento en nadadores

Los cambios de la capacidad de difusión pulmonar y del volumen pulmonar de los nadadores de elite durante el periodo de seguimiento se describen en la Tabla 2 como promedio \pm SD del valor basal pre-entrenamiento y post-entrenamiento de 10 sesiones de entrenamiento estudiadas. Hubo una interacción significativa entre los cambios de la DL_{CO} y el entrenamiento de natación (F_{1, 14} = 17.32, P = 0.001, η²_p = 0.55,

sp = 0.971), con un descenso de la DL_{CO} después del entrenamiento (44.4 ± 8.1 a 43.3 ± 8.9 mL·min⁻¹·mmHg⁻¹, P = 0.047; Tabla 2). También hubo una interacción significativa entre los cambios en el K_{CO} y el entrenamiento de natación (F_{1,14} = 41.13, P = 0.001, η²_p = 0.75, sp = 1.000), con un empeoramiento del K_{CO} en la condición post-entrenamiento (5.92 ± 0.79 a 5.70 ± 0.81 mL·min⁻¹·mmHg⁻¹·L⁻¹, P = 0.003; Tabla 2).

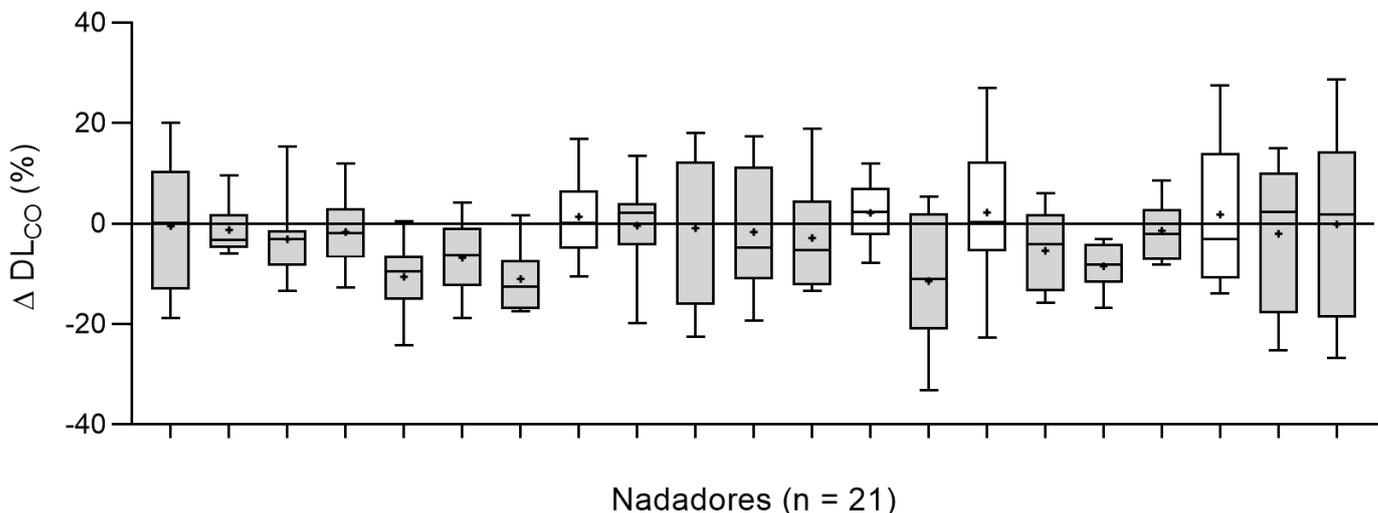
Por el contrario, el VA y el TLC no fueron alterados después del entrenamiento, aunque un ligero aumento no significativo puede ser apreciado, respectivamente (7.55 ± 1.48 a 7.67 ± 1.49 L, P = 0.139; Tabla 2) y (6.04 ± 1.32 a 6.12 ± 1.38 L, P = 0.173; Tabla 2).

Tabla 2. Cambios en los parámetros de capacidad y difusión pulmonar después del entrenamiento de natación. Las diferencias se muestran como un promedio ± SD entre los valores pre-entrenamiento y post-entrenamiento de los nadadores participantes a lo largo de las 10 sesiones de entrenamiento evaluadas.

	Nadadores de élite (n = 21)		
	Pre-entrenamiento	Post-entrenamiento	valor P
DL _{CO} (mL·min ⁻¹ ·mmHg ⁻¹)	44,4 ± 8.1	43.3 ± 8.9	0.047
DL _{CO} (%-referencia)	151 ± 21	146 ± 22	
K _{CO} (mL·min ⁻¹ ·mmHg ⁻¹ ·L ⁻¹)	5.92 ± 0.79	5.70 ± 0.81	0.003
K _{CO} (%-referencia)	118 ± 16	113 ± 16	
VA (L)	7.39 ± 1.50	7.51 ± 1.60	0.139
VA (%-referencia)	125 ± 15	127 ± 16	
TLC (L)	7.64 ± 1.52	7.73 ± 1.63	0.167
TLC (%-referencia)	129 ± 18	130 ± 20	
VC _{IN} (L)	6.04 ± 1.32	6.12 ± 1.38	0.173
VC _{IN} (%-referencia)	131 ± 20	133 ± 21	
RV (L)	1.67 ± 0.47	1.70 ± 0.49	0.470
RV (%-referencia)	128 ± 33	131 ± 33	

Los cambios intraindividuales de la DL_{CO} para cada uno de los 21 nadadores participantes se muestran en la Figura 8 comparando la DL_{CO} promedio (\bar{x} DL_{CO}) de la evaluación pre-entrenamiento con la \bar{x} DL_{CO} de la evaluación post-entrenamiento en las 10 sesiones de entrenamiento estudiadas. En la Figura 8 se puede observar un descenso de la \bar{x} DL_{CO} en 17 de los 21 nadadores estudiados. Sin embargo, existe una considerable variabilidad intraindividual, incluyendo 6 nadadores con un descenso de la \bar{x} DL_{CO} *medio* (- 5,6-11,2%), 11 nadadores con un descenso de la \bar{x} DL_{CO} *pequeño* (- 0,4-3,1%), y 4 nadadores con un aumento de la \bar{x} DL_{CO} *pequeño* (+ 1,3-2,2%).

Figura 8. Cambios intraindividuales de la DL_{CO} después del entrenamiento de natación. Comparación de la DL_{CO} promedio ($\bar{x} DL_{CO}$) pre-entrenamiento con la $\bar{x} DL_{CO}$ post-entrenamiento a lo largo de las 10 sesiones de entrenamiento en cada uno de los 21 nadadores de élite.



Los datos individuales se muestran como un diagrama de caja (en gris si existe un descenso del $\bar{x} DL_{CO}$; y en blanco si existe un incremento del $\bar{x} DL_{CO}$). El promedio y la mediana de los cambios en la $\bar{x} DL_{CO}$ son también representados por un "+" y una "línea" respectivamente.

Cambios de la difusión pulmonar durante el entrenamiento en nadadoras artísticas

En la figura 9 se pueden observar las modificaciones de la difusión pulmonar en el estudio de una única sesión de entrenamiento de natación artística. Se produjo un aumento de la DL_{CO} del pre-entrenamiento (Pre) a la mitad del entrenamiento (Mid), *después del entrenamiento de natación con apneas* ($33,6 \pm 4,9$ a $36,7 \pm 7,3$ $mL \cdot min^{-1} \cdot mmHg^{-1}$, $P = 0,021$), y un descenso de la DL_{CO} del Mid al post-entrenamiento (Post) ($36,7 \pm 7,3$ a $32,3 \pm 4,6$ $mL \cdot min^{-1} \cdot mmHg^{-1}$, $P = 0,013$), *después del entrenamiento de figuras y coreografía*. Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la DL_{CO} del Pre al Post ($33,6 \pm 4,9$ a $32,3 \pm 4,6$ $mL \cdot min^{-1} \cdot mmHg^{-1}$, $p = 0,086$), aunque los cambios siguen la misma línea que los mostrados en el periodo de seguimiento en nadadores *en línea*, con un descenso del 4% en el caso de las nadadoras artísticas, cercano al 2,5% de los nadadores *en línea*.

Igualmente, hubo un aumento significativo del K_{CO} del Pre al Mid ($5,14 \pm 0,66$ a $5,51 \pm 0,91$ $mL \cdot min^{-1} \cdot mmHg^{-1} \cdot L^{-1}$, $P = 0,034$), y luego un descenso significativo del K_{CO} del Mid al Post ($5,51 \pm 0,91$ a $4,89 \pm 0,64$ $mL \cdot min^{-1} \cdot mmHg^{-1} \cdot L^{-1}$, $P = 0,008$), sin cambios significativos en el K_{CO} del Pre al Post ($5,14 \pm 0,66$ a $4,89 \pm 0,64$ $mL \cdot min^{-1} \cdot mmHg^{-1} \cdot L^{-1}$, $P = 0,069$).

Respecto a los parámetros de volumen pulmonar, no hubo cambios durante el entrenamiento de natación artística en el VA ($P = 0,167$), la TLC ($P = 0,169$), y el VC_{IN} ($P = 0,700$).

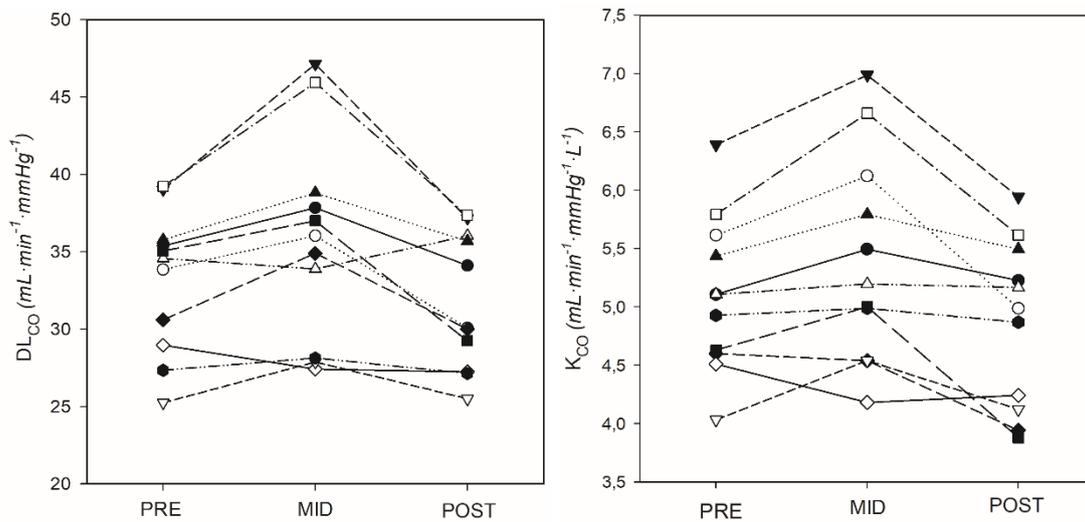


Figura 9. Cambios de la capacidad de difusión pulmonar (DL_{CO} and K_{CO}) del PRE, al MID, y al POST-entrenamiento de las nadadoras artísticas.

Después, la Figura 10 muestra los cambios intraindividuales de la DL_{CO} durante el entrenamiento en una comparativa pre- vs. post- para cada una de las 11 nadadoras artísticas. Después del entrenamiento se produjo un descenso de la DL_{CO} en 9 de las 11 nadadoras artísticas. Sin embargo, también hubo una considerable variación interindividual, con 5 nadadoras mostrando un descenso *medio* de la DL_{CO} (- 5,0 a -20,0 %), 4 nadadoras mostrando un descenso *pequeño* de la DL_{CO} (- 0,7 a - 3,7%), y 2 nadadoras mostrando un aumento *pequeño* de la DL_{CO} después del entrenamiento (+ 1,1 a + 4,1%).

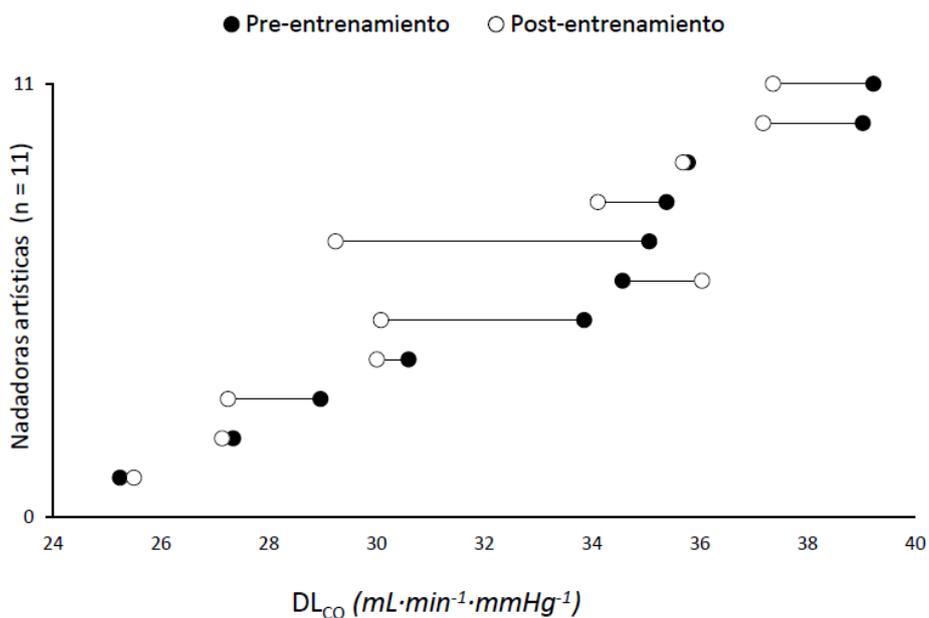


Figura 10. Cambios intra-individuales de la DL_{CO} del Pre-entrenamiento al Post-entrenamiento en cada una de las 11 nadadoras artísticas de élite.

Cambios en la función pulmonar después de 14 días de concentración a 1.850 m

La Tabla 4 muestra los cambios producidos en diferentes parámetros de la función y estructura pulmonar durante una concentración de entrenamiento a 1.850 m de altitud de 14 días. No hubo cambios en la DL_{CO} ajustada a la presión barométrica (DL_{CO} adj) después de la concentración de entrenamiento en altitud en una muestra de nadadores de élite. Sin embargo, hubo un descenso significativo de la VA (7,13 ± 1,61 vs. 6,50 ± 1,59 L, P = 0,005; Tabla 4) y la TLC (7,28 ± 1,61 vs. 6,65 ± 1,59 L, P = 0,005; Tabla 4) y un aumento significativo del K_{CO} (6,23 ± 1,03 vs. 6,83 ± 1,31 mL·min⁻¹·mmHg⁻¹·L⁻¹, P = 0,038; Tabla 4) después de 14 días de concentración de entrenamiento en altitud.

Tabla 4. Parámetros de difusión y capacidad pulmonar Pre (día 3) y Post (día 14) de una concentración de entrenamiento en altitud a 1.850 m en nadadores de élite.

	Nadadores de élite (n=8)		
	Pre	Post	P
DL _{CO} (mL·min ⁻¹ ·mmHg ⁻¹)	44,8 ± 12,4	45,0 ± 14,3	0,974
DL _{CO} (%-referencia)	160 ± 33	159 ± 34	
DL _{CO} adj (mL·min ⁻¹ ·mmHg ⁻¹)	40,4 ± 11,2	40,4 ± 12,8	0,966
DL _{CO} adj (%-referencia)	144 ± 30	143 ± 30	
K _{CO} (mL·min ⁻¹ ·mmHg ⁻¹ ·L ⁻¹)	6,23 ± 1,03	6,83 ± 1,31	0,038*
K _{CO} (%-referencia)	126 ± 25	138 ± 29	
VA (L)	7,13 ± 1,61	6,50 ± 1,59	0,005*
VA (%-referencia)	127 ± 18	116 ± 18	
TLC (L)	7,28 ± 1,61	6,65 ± 1,59	0,005*
TLC (%-referencia)	127 ± 18	116 ± 18	
VC _{IN} (L)	4,76 ± 1,12	4,35 ± 1,52	0,130
RV (L)	2,51 ± 0,74	2,30 ± 0,57	0,381

También se evaluaron los cambios de la DL_{CO} en una única sesión de entrenamiento durante la concentración en altura. Se combinaron diferentes altitudes y modalidades de ejercicio: entrenamiento de natación a 1.850 m de hipoxia hipobárica y entrenamiento de ciclismo en hipoxia normobárica simulando 3.000 m. No hubo cambios significativos de Pre (basal) al Mid (después de la natación), pero hubo un descenso estadísticamente significativo en la DL_{CO} del Mid al Post (después del ciclismo en 3.000 m) (40,6 ± 10,8 vs. 36,8 ± 11,5 mL·min⁻¹·mmHg⁻¹, P = 0,044; Tabla 5) aunque no hubo cambios en el K_{CO} (6,34 ± 1,00 vs. 6,27 ± 1,16 vs. 6,17 ± 1,13 mL·min⁻¹·mmHg⁻¹·L⁻¹, P = 0,053; Tabla 5). Además, hubo un descenso del RV del Pre (basal) al Post (después del ciclismo en 3.000 m) (2,37 ± 0,63 vs. 1,78 ± 0,59 L, P = 0,001; Tabla 5).

Tabla 5. Parámetros de difusión y capacidad pulmonar antes y después de una sesión combinada (día 4) de entrenamiento de natación a 1.850 m en hipoxia hipobárica y ciclismo a 3.000 m en hipoxia normobárica.

	Nadadores de élite (n=8)		
	Pre	Mid	Post
DL _{CO} (mL·min ⁻¹ ·mmHg ⁻¹)	45,8 ± 14,5	45,2 ± 12,0	41,1 ± 12,8 ^b
DL _{CO} (%-referencia)	166 ± 30	165 ± 26	150 ± 32
DL _{CO} adj (mL·min ⁻¹ ·mmHg ⁻¹)	41,1 ± 13,0	40,6 ± 10,8	36,8 ± 11,5 ^b
DL _{CO} adj (%-referencia)	149 ± 27	148 ± 24	134 ± 29
K _{CO} (mL·min ⁻¹ ·mmHg ⁻¹ ·L ⁻¹)	6,34 ± 1,00	6,27 ± 1,16	6,17 ± 1,13
K _{CO} (%-referencia)	132 ± 14	134 ± 28	126 ± 23
VA (L)	6,53 ± 1,35	6,37 ± 1,24	5,66 ± 0,52
VA (%-referencia)	125 ± 18	123 ± 14	118 ± 18
TLC (L)	6,68 ± 1,35	6,52 ± 1,24	5,81 ± 0,52
TLC (%-referencia)	124 ± 18	123 ± 14	118 ± 17
VC _{IN} (L)	4,69 ± 1,15	4,73 ± 1,12	4,22 ± 0,31
RV (L)	2,37 ± 0,63	2,16 ± 0,65	1,78 ± 0,59 ^a

Los datos se describen como promedio ± SD. a: Significativamente más bajo que Pre (p<0,05). b: Significativamente más bajo que Mid (p<0,05).

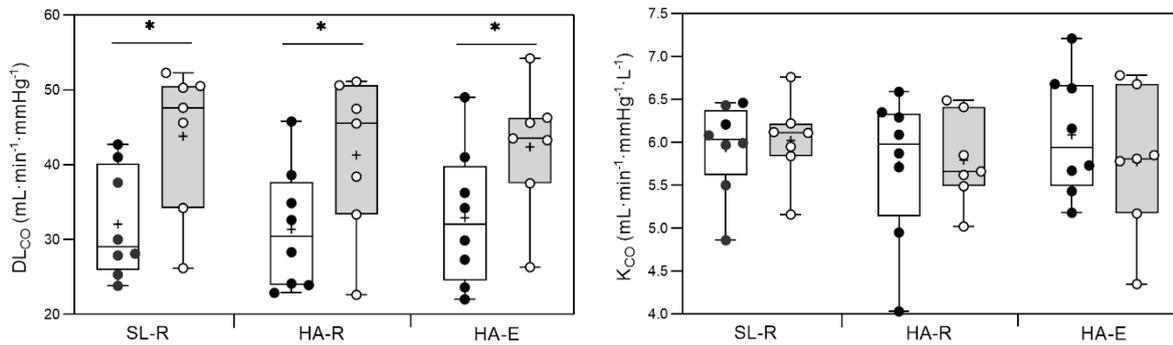
Cambios agudos de la DL_{CO} durante una exposición aguda a hipoxia severa en nadadores

Se evaluaron los parámetros funcionales y estructurales de los pulmones después de una exposición a hipoxia severa (4.000 m) en nadadores de élite y sujetos controles. Se compararon tres condiciones: reposo a nivel del mar (SL-R), reposo en altitud severa (HA-R) y después de una sesión de ejercicio moderado en un cicloergómetro en altitud severa (HA-AER). No hubo cambios significativos en la DL_{CO} adj de ninguno de los grupos entre SL-R a HA-R y HA-AER, tanto en el de nadadores (43,8 ± 9,8 a 41,3 ± 10,5 a 42,4 ± 8,6 mL·min⁻¹·mmHg⁻¹; Figura 11) como en el de sujetos controles (32,1 ± 7,3 a 31,4 ± 8,1 a 32,9 ± 8,9 mL·min⁻¹·mmHg⁻¹; Figura 11).

Ambos grupos respondieron similar a las distintas condiciones ambientales y físicas, sin embargo, se encontraron diferencias significativas en los valores absolutos de DL_{CO} adj entre grupos (F = 5,304, P = 0,038, sp = 0,57; Figura 11), incluyendo una DL_{CO} adj más alta en el grupo de nadadores comparado con el grupo control en SL-R (P = 0,020).

Respecto a los volúmenes pulmonares, el VA no cambió significativamente en ninguna condición. No obstante, también hubo diferencias significativas en los valores absolutos de VA entre grupos, en donde los nadadores presentaron un VA más alto que el grupo control (F = 7,859, P = 0,015, sp = 0,736), siendo diferente en SL-R (P = 0,011) y HA-AER (P = 0,011).

Figura 11. Comparativa de la respuesta de difusión pulmonar a las diferentes condiciones experimentales (DL_{CO} y K_{CO}) en nadadores y sujetos controles.



El grupo de nadadores se identifica por un diagrama de caja gris y un "●" y el grupo control por un diagrama de cada blanco y un "○" en cada condición específica (SL-R, HA-R o HA-AER). El promedio y la mediana de la DL_{CO} en cada condición son también representados por un "+" y una "línea" respectivamente.

Los cambios de la saturación de oxígeno en sangre (S_pO_2) y la frecuencia cardiaca (FC) en las diferentes condiciones experimentales se muestran en la Figura 12. Ambos grupos presentaron diferencias significativas en la interacción entre S_pO_2 y las condiciones experimentales ($F = 12,94$, $P = 0,001$, $sp = 0,984$), incluyendo un descenso de la S_pO_2 de SL-R a ambas condiciones de altitud severa (HA) ($F = 440,45$, $P < 0,001$, $sp = 1,000$). Entre grupos, los nadadores presentaron un descenso de la S_pO_2 más pronunciado comparado con los sujetos controles ($F = 17,357$, $P = 0,001$, $sp = 0,984$; Figura 12) tanto en HA-R ($P = 0,038$) como en HA-AER ($P = 0,001$).

Respecto a la FC, ambos grupos presentaron una interacción significativa entre FC y condiciones ($F = 6,924$, $P = 0,010$, $sp = 0,841$), en donde se produjo un incremento de la FC de SL-R a las condiciones en altitud severa (HA) ($F = 500,272$, $P < 0,001$, $sp = 1,000$). Entre grupos, los nadadores tuvieron un menor aumento de la FC comparado con los sujetos controles ($F = 36,48$, $P < 0,001$, $sp = 1,000$; Figura 12) en ambas condiciones, HA-R ($P = 0,002$) y HA-AER ($P = 0,003$).

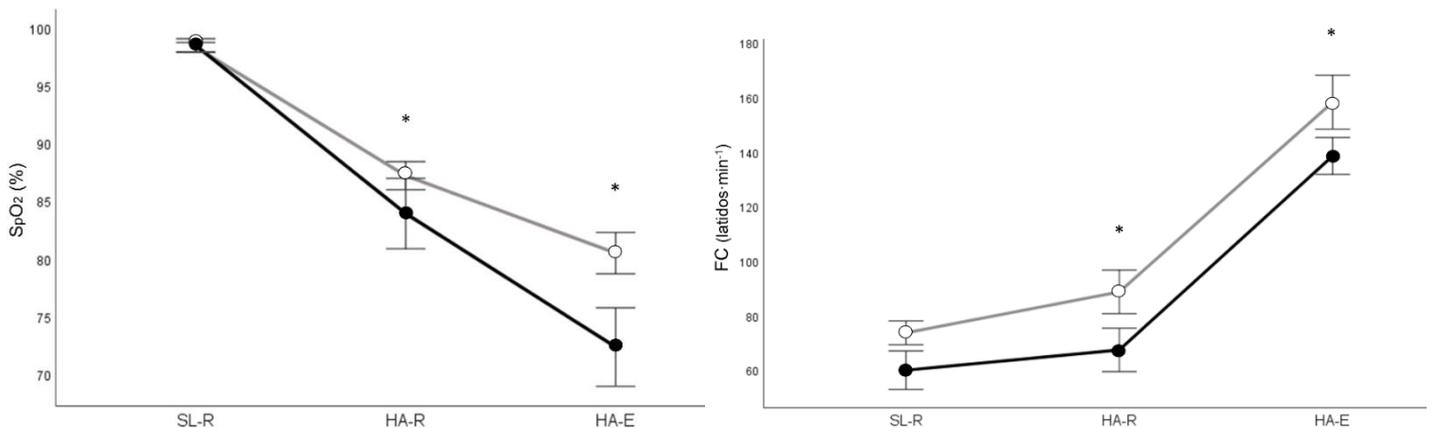


Figura 12. Comparación de los cambios de la saturación de oxígeno en sangre (S_pO_2) y la frecuencia cardiaca (FC) en nadadores (línea gris, punto blanco) y sujetos controles (línea gris, punto negro) en cada condición experimentales.

Cambios agudos de la DL_{CO} por el ejercicio a nivel del mar en sujetos físicamente activos

La Tabla 6 muestra las respuestas de los parámetros estructurales y pulmonares a las condiciones de ejercicio a nivel del mar. Se compararon tres condiciones: reposo a nivel del mar (SL-R), después de un ejercicio de intensidad máxima de 30 segundos (SL-ANA) y después de un ejercicio de intensidad moderada de 15 minutos (SL-AER). Hubo un aumento de la DL_{CO} después de SL-R a SL-ANA ($P = 0,027$), pero no hubo cambios de SL-R a SL-AER ($P = 0,873$) o de SL-ANA a SL-AER ($P = 0,058$). En el caso del K_{CO} , también se produjo un aumento significativo de SL-R a SL-ANA ($P = 0,003$).

Tabla 6. Cambios en los parámetros pulmonares a las diferentes condiciones estudiadas a nivel del mar: reposo (SL-R), después de un ejercicio de intensidad máxima de 30-seg (SL-ANA) y después de un ejercicio de intensidad moderada de 15-min (SL-AER).

	Sujetos físicamente activos (n = 9)		
	SL-R	SL-ANA	SL-AER
DL_{CO} ($mL \cdot min^{-1} \cdot mmHg^{-1}$)	$32,5 \pm 6,4$	$40,3 \pm 11,6^a$	$34,7 \pm 9,3$
DL_{CO} (%-referencia)	126 ± 11	154 ± 13	134 ± 13
K_{CO} ($mL \cdot min^{-1} \cdot mmHg^{-1} \cdot L^{-1}$)	$6,02 \pm 0,48$	$6,70 \pm 0,64^a$	$6,26 \pm 0,71$
K_{CO} (%-referencia)	124 ± 10	138 ± 10	129 ± 11
VA (L)	$5,39 \pm 0,94$	$5,97 \pm 1,33$	$5,58 \pm 1,29$
VA (%-referencia)	101 ± 8	111 ± 9	104 ± 11
TLC (L)	$5,54 \pm 0,94$	$6,13 \pm 1,33$	$5,73 \pm 1,29$
TLC (%-referencia)	101 ± 8	111 ± 9	104 ± 11
VC_{IN} (L)	$4,01 \pm 0,92$	$3,89 \pm 0,89$	$3,84 \pm 0,84$
RV (L)	$1,54 \pm 0,50$	$2,23 \pm 0,66^a$	$1,91 \pm 0,79$

^a Significativamente más alto que SL-R ($p < 0.05$).

La figura 13 muestra la correlación entre la DL_{CO} en SL-R y el promedio de watsios (W) desarrollados en el SL-ANA ($R = 0,95$). El grupo experimental desarrolló un promedio de 523 ± 166 W y $8,56 \pm 1,65$ W/Kg en el SL-ANA. También, se muestra la correlación entre los cambios en la DL_{CO} (ΔDL_{CO}) de SL-R a SL-ANA y los W desarrollados ($R = 0,63$).

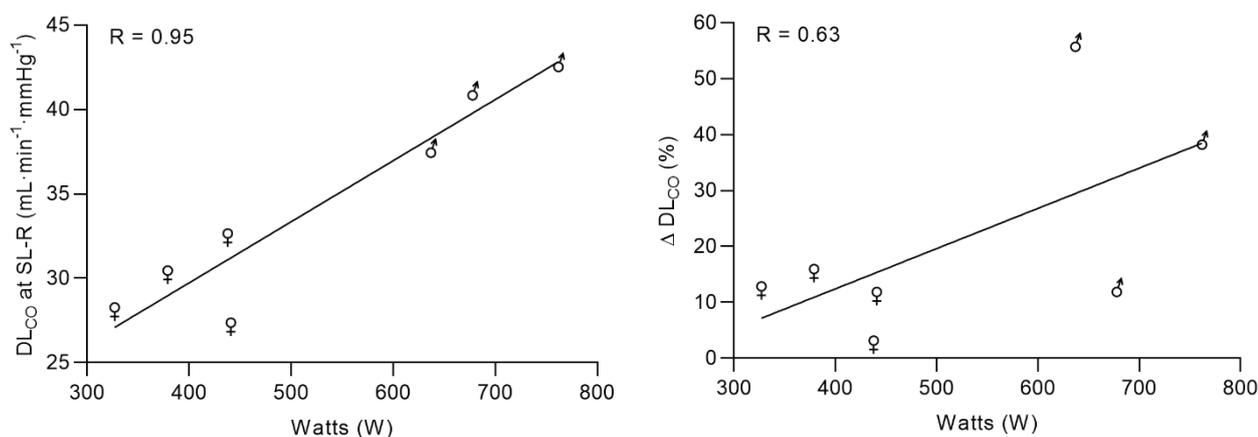


Figura 13. Correlación entre la DL_{CO} en SL-R y el promedio de watos (W) desarrollados en el SL-ANA y entre los cambios en la DL_{CO} (ΔDL_{CO}) de SL-R a SL-ANA y los W desarrollados.

6. Discusión

6.1 Descripción de la difusión y el volumen pulmonar en deportistas acuáticos

La naturaleza de los tres deportes acuáticos descritos (natación, natación artística y waterpolo) es distinta, pero todos ellos comparten en mayor o menor medida el desplazamiento acuático mediante la natación. Los deportistas acuáticos de este estudio tienen capacidades pulmonares extremadamente desarrolladas, tanto mujeres (VA: $6,00 \pm 1,38$ L; 135%) como hombres (VA: $7,88 \pm 1,48$ L; 124%) y, especialmente, una muy aumentada capacidad de difusión, tanto en mujeres (DL_{CO} : $33,6 \pm 8,1$ mL·min⁻¹·mmHg⁻¹; 135%) como en hombres (DL_{CO} : $47,5 \pm 9,2$ mL·min⁻¹·mmHg⁻¹; 148%). La literatura científica ya había descrito que los nadadores (Armour, Donnelly y Bye, 1993; Mickleborough *et al.*, 2008; Rosser-Stanford *et al.*, 2019) y las nadadoras artísticas (Bjurstrom y Schoene, 1987) tienen pulmones más grandes y mejor capacidad de difusión gaseosa pulmonar que deportistas de disciplinas terrestres o sujetos no entrenados. Sin embargo, esta es la primera descripción de la DL_{CO} en waterpolistas, que muestran también resultados superiores a su referencia para edad y altura, tanto las jugadoras femeninas (123 ± 20 %) como los masculinos (144 ± 17 %).

Las mejoras en la capacidad pulmonar en deportistas acuáticos se podrían deber, tanto a una mejora inducida por el entrenamiento, como por factores genéticos que predisponen a estos individuos a alcanzar alto rendimiento en deportes acuáticos. Hasta el momento, no se ha descrito ningún estudio longitudinal que responda esta cuestión. En la Figura 14 se describen los factores potencialmente influyentes en el aumento del volumen y la difusión pulmonar de los practicantes de la natación.

La mecánica respiratoria en natación es compleja, en la que se combina una fase de inspiración forzada con la cabeza fuera del agua con una fase de exhalación prolongada con la cabeza dentro del agua. Por tanto, los nadadores deben establecer un patrón de respiración controlado, que se ha de coordinar con la mecánica de brazada y el ritmo de nado (Mickleborough *et al.*, 2008).

Además, la respuesta de inmersión (*diving response*) induce cambios vagalmente mediados en los sistemas cardiovascular y respiratorio. Como consecuencia, se produce una redistribución del flujo sanguíneo periférico hacia la circulación central, una vasoconstricción periférica, un aumento de la presión arterial y una disminución del gasto cardiaco (Ferretti y Costa, 2003). Todo esto sumado a la fuerza de la presión hidrostática del agua contra la pared torácica y la elevada resistencia de las vías respiratorias provocan un aumento del trabajo de respiración durante la natación en comparación con otras disciplinas, como el ciclismo (Leahy *et al.*, 2019).

Los nadadores, las nadadoras artísticas y, en menor medida, los jugadores de waterpolo, alternan periodos de apnea con inspiraciones casi máximas mientras realizan un ejercicio de alta intensidad. Esto provoca una baja frecuencia respiratoria y una alta presión vascular pulmonar que puede estresar el sistema respiratorio mediante maniobras de hiper expansión de la pared torácica, hipercapnia, hipoxia y carga mecánica (Masuda *et al.*, 1981; Alentejano, Marshall y Bell, 2010).

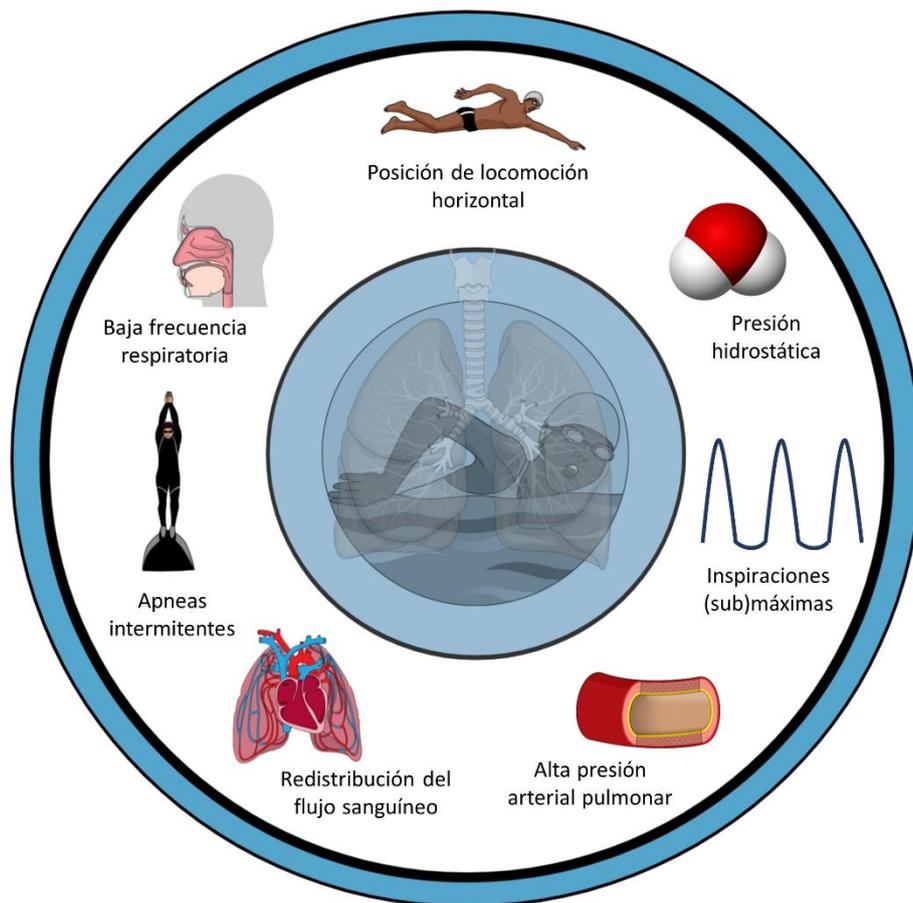


Figura 14. Factores condicionales y fisiológicos relacionados con el aumento de la capacidad y difusión pulmonar en nadadores.

Posibles vías metabólicas relacionadas con genes activados por la hipoxia y el estrés mecánico en los capilares alveolares parecen estar relacionados con el crecimiento pulmonar. Durante la natación, los requerimientos de inspiraciones rápidas casi máximas desde la capacidad residual funcional, durante cortos intervalos de tiempo, así como la restricción de la ventilación en cada ciclo respiratorio, podrían constituir un estímulo condicional de hipoxia intermitente y actividad mecánica, ya descritos como los principales estímulos para la mejora de la respiración (Wagner, 2005; Mazic *et al.*, 2015). Tanto las expansiones pulmonares hasta la TLC (Clanton *et al.*, 1987), como las exposiciones a apneas repetidas en el agua (Wagner, 2005) que se producen durante la natación y la inmersión acuática, podrían ser el motivo por el que nadadores (Mickleborough *et al.*, 2008), buceadores en apnea (Schagatay, Richardson y Lodin-Sundström, 2012) y nadadoras (Bjurstrom y Schoene, 1987) tienen mayor capacidad pulmonar y difusión que deportistas terrestres.

En mamíferos grandes, incluidos los humanos, la caja torácica alcanza su dimensión final una vez obtenido el cierre óseo epifisario con la maduración somática; por lo tanto, el crecimiento pulmonar solo es posible cuando haya espacio disponible para acomodar nuevas estructuras (Hsia *et al.*, 2016). Los deportistas acuáticos

comienzan el entrenamiento de alta intensidad y volumen en edades prepuberales, mucho antes que la mayoría de los deportes *terrestres*. En este sentido, ha sido descrito que el entrenamiento intensivo de natación en niños prepuberales provoca un crecimiento pulmonar isotrópico y un mejor desarrollo de las vías respiratorias y del espacio alveolar (Courteix *et al.*, 1997).

Este puede ser el motivo por el que los volúmenes pulmonares de los nadadores son más grandes que la normalidad poblacional, pero la difusión pulmonar (un parámetro más cualitativo) es mucho mejor que la normalidad poblacional.

Armour *et al.* (1993) también han mostrado que la capacidad de difusión es mayor en los nadadores debido a un mayor tamaño de la caja torácica, que contiene un número de alveolos mayor comparado con corredores y controles. Sin embargo, los deportistas acuáticos de este estudio también tienen el K_{CO} más alta, tanto en mujeres ($115 \pm 12 \%$) como en hombres ($119 \pm 13 \%$), sugiriendo que deportistas acuáticos de élite también mejoran su coeficiente de transferencia de gases en los pulmones para una superficie alveolar dada.

En el caso de las nadadoras artísticas, solo dos estudios han analizado algunos datos fisiológicos de función pulmonar, mostrando que éstas tienen mayor VC, TLC y volumen forzado espiratorio en un segundo (FEV1) que la población general (Bjurstrom y Schoene, 1987; Alentejano, Marshall y Bell, 2010). Sin embargo, cuando comparas nuestros resultados con las evaluaciones de Roby *et al.* (1983) en campeonas olímpicas, algunas diferencias son evidentes. Nuestra muestra tiene valores más altos en DL_{CO} y VA, pero un K_{CO} más baja que las mejores nadadoras artísticas de entonces. Probablemente, en la actualidad se entrenan más las capacidades físicas que en los años 1980s.

Las singulares características de la natación artística se podrían resumir en una demanda metabólica muy alta en un ejercicio que comprende periodos de apneas recurrentes en un ambiente acuático. Esta condición puede estresar el sistema respiratorio mediante maniobras de hiperexpansión pulmonar que provoca estrés mecánico (Alentejano, Marshall y Bell, 2010) e hipoxia intermitente (Masuda *et al.*, 1981).

Los nadadores parecen entrenar suficientemente los músculos respiratorios durante su práctica deportiva. De acuerdo con esto, Mickleborough *et al.* (2008) han descrito que no hay un beneficio adicional del entrenamiento de músculos respiratorios en tanto y cuanto se desarrolle un entrenamiento de natación de élite. Nuestra interpretación es que el entrenamiento de natación en sí ya es un estímulo suficiente para el desarrollo de los músculos respiratorios, consiguiendo mejorar así la capacidad pulmonar de los practicantes.

Por otro lado, otros deportistas o pacientes con insuficiencia respiratoria u otras enfermedades crónicas podrían beneficiarse de esta característica inherente de la práctica de natación. Los músculos inspiratorios responden al entrenamiento, mejorando la fuerza, la resistencia, la función muscular inspiratoria y la ventilación máxima voluntaria (MVV) (Katch, McArdle y Katch, 2015). En pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), el entrenamiento ventilatorio mejora la capacidad para el

ejercicio y reduce el esfuerzo fisiológico. Esto se debe a una progresiva desensibilización ante la sensación de falta de oxígeno y al mayor autocontrol de los síntomas respiratorios (Katch, McArdle y Katch, 2015).

En este estudio, los parámetros pulmonares de nadadores y de nadadoras artísticas destacan por encima de los jugadores de waterpolo. Esto coincide con que, tanto los nadadores como las nadadoras artísticas, se exponen en mayor medida a factores estimulantes de la mejora de la función pulmonar, como son el estrés mecánico y la hipoxia intermitente, debido a la baja frecuencia respiratoria asociada y a las inspiraciones forzadas *máximas* que esto provoca. Se sugiere así que, además del medio acuático en sí, el tipo de actividad que se desarrolla en el agua es también importante para la mejora de la función pulmonar.

Este es un factor para tener en cuenta cuando se hace rehabilitación de enfermedades respiratorias en el medio acuático. Algunos estudios no utilizan la natación como método de ejercicio terapéutico, sino una combinación de ejercicios de fuerza y movilidad en el medio acuático (*aqua-gym*) para el tratamiento del asma (Carew y Cox, 2017) y el EPOC (De Souto et al., 2012). Además del medio acuático, la mecánica de brazada coordinada con una baja frecuencia respiratoria y las apneas intermitentes podrían mejorar el pronóstico de algunas enfermedades pulmonares.

Futuros estudios deben incluir la natación en estos protocolos de ejercicio acuático, debido los efectos que provoca el estrés mecánico y la hipoxia intermitente, además de los ejercicios de fuerza y movilidad, para un mayor beneficio de la terapia acuática sobre la función pulmonar.

Variación de la DL_{CO} según el sexo y la hora de evaluación en nadadores

Respecto a las diferencias por sexo, las nadadoras de élite femeninas tuvieron una DL_{CO} más baja que los nadadores de élite masculinos, mientras que el K_{CO} fue similar en ambos sexos (Tabla 1), sugiriendo que el mayor VA de los hombres provoca las diferencias evidentes en la capacidad de difusión pulmonar.

Los pulmones más pequeños de las mujeres ha llevado a la noción de que la mujer puede ser más susceptible a la disfunción pulmonar o a la hipoxemia arterial inducida por el ejercicio (Harms *et al.*, 1998). En esta tesis doctoral, las diferencias son similares en el DL_{CO} post-entrenamiento de ambos sexos, con una reducción de - 3,2 % en mujeres y - 2,2 % en hombres. Por otro lado, los niveles *más bajos* de DL_{CO} en mujeres deportistas de élite están al mismo nivel que los parámetros de función pulmonar en los hombres de la población general, o incluso más altos. Consecuentemente, el nivel de forma física y el tamaño pulmonar *per se* puede ser más determinante que el sexo respecto a las lesiones pulmonares inducidas por el ejercicio (Olfert *et al.*, 2004). Así mismo, un umbral anatómico o funcional podría definir la existencia o no de susceptibilidad a la disfunción pulmonar y, así, la población de deportistas de élite puede no verse afectada por las diferencias de respuesta pulmonar al ejercicio según el sexo.

Respecto a las modificaciones circadianas, la capacidad de difusión pulmonar (DL_{CO} y K_{CO}) fue menor por la mañana en comparación con la tarde. La modulación circadiana de la función pulmonar ha sido ligeramente descrita en la literatura, aunque todavía no está bien caracterizada (Frey *et al.*, 1987; Medarov, Pavlov y Rossoff, 2008). En esta tesis doctoral, los nadadores entrenaban en la piscina por la mañana (6:45 a 9:30), hacían un entrenamiento en el gimnasio al medio día (13:30 a 14:30) y entrenaban por la tarde en la piscina de nuevo (16:15 a 18:30). Por la tarde, la DL_{CO} y el K_{CO} fueron respectivamente un 3,9% y un 4,2% más alto. El entrenamiento de natación por la tarde es normalmente más intenso y los nadadores podrían tener una pre-activación simpática, causando una función respiratoria superior. Además, el estado de deshidratación por la mañana es mayor a por la tarde, lo que también podría influir en las diferencias apreciadas en esta investigación (Simpson, Romer y Kippelen, 2017).

Perspectiva

Uno de los principales retos de la fisiología pulmonar es comprender los mecanismos que subyacen a la plasticidad pulmonar, y encontrar formas de mejorar las capacidades estructurales y funcionales (Hsia *et al.*, 2016), y el estudio de la natación como modelo condicional podría tener un valor significativo.

6.2. Cambios de la DL_{CO} inducidos por el entrenamiento en deportistas acuáticos

6.2.1. Natación *en línea*

Uno de los objetivos principales de esta tesis doctoral ha sido evaluar los posibles cambios de la difusión pulmonar en relación con el entrenamiento de natación.

Para esto, en el primer artículo se evaluaron las diferencias pre- vs post-entrenamiento en 10 sesiones de entrenamiento de natación. Estas sesiones incluían diferentes tipos de entrenamientos, horario y día de la semana. Los resultados mostraron una ligera disminución de la capacidad de difusión pulmonar después del entrenamiento de natación siendo la DL_{CO} un 2.5% menor y la K_{CO} un 3,9% menor., después de 207 comparativas pre- vs. post-.

En principio, estos hallazgos no son un inconveniente para los pulmones extremadamente desarrollados como los que tienen los nadadores de élite. No podría ser de otra forma teniendo en cuenta que, en la mayoría de los casos, cursan un proceso subclínico y reversible a corto plazo. Sin embargo, hay casos aislados, como la nadadora que se describe en el *artículo 1*, en los que la práctica de natación puede provocar algunos casos más serios de limitación de la capacidad respiratoria.

Como hemos visto en la figura 8, existe una considerable variación interindividual en la respuesta de la DL_{CO} al entrenamiento a lo largo de las 10 evaluaciones pre- vs. post-entrenamiento en los 21 nadadores de élite. En este caso, 17 de los 21 nadadores tuvieron una disminución de la $\bar{x}DL_{CO}$ post-entrenamiento, con 6 de los 21 nadadores con una disminución (- 5,6 - 11,2 %) superior al índice de repetibilidad de la prueba de DL_{CO} para sujetos adultos y sanos, 3,1 % (MacIntyre *et al.*, 2005).

Antes de interpretar los datos, es importante resaltar que en el diagnóstico clínico se considera un descenso de la DL_{CO} leve aquellos valores que se encuentran por debajo del límite bajo de normalidad ($\sim 80\%$) y por encima del 60% de la referencia (Pellegrino *et al.*, 2005). Por otro lado, también es importante interpretar los datos con su contexto, que son los cambios *transitorios* de la DL_{CO} a causa del entrenamiento en nadadores de élite. Más allá de provocar una disfuncionalidad a largo plazo, estos individuos tienen valores basales de DL_{CO} muy superiores a su referencia para edad y altura.

Algunos estudios ya habían mostrado disminuciones de la DL_{CO} después del ejercicio en el medio *terrestre* (Sheel *et al.*, 1998; McKenzie *et al.*, 1999; Johns *et al.*, 2004; Baldi *et al.*, 2014), especulando que el ejercicio pudiese provocar un edema pulmonar intersticial. La novedad de este trabajo es la ligera disminución de la DL_{CO} en nadadores a lo largo de un periodo de seguimiento, practicantes de un deporte que ha sido específicamente relacionado con la presencia de un edema intersticial (Hohmann, Glatt y Tetsworth, 2018; Smith *et al.*, 2018). Sin embargo, esta relación solo ha sido descrita en reportes de casos debido a la dificultad para replicarla en condiciones controladas y, a la dificultad de combinar los medios de detección de edema pulmonar (rayos X, escáner de tomografía computarizada *CT*) con la práctica de natación en una piscina, normalmente en *ecosistemas* alejados de los laboratorios convencionales que desarrollan este tipo de estudios en fisiopatología.

La literatura disponible apunta a dos potenciales hipótesis que explican esta disminución en la difusión pulmonar después del ejercicio. La primera de ellas es una redistribución del flujo sanguíneo a tejidos periféricos mediante una reducción del volumen sanguíneo pulmonar y central (Hanel, Clifford y Secher, 1994) y, por tanto, una redistribución de la sangre hacia los espacios vasculares periféricos (Hanel *et al.*, 1997). A diferencia de otros estudios en la literatura que evaluaban la DL_{CO} 30-120 min después del ejercicio, nuestra investigación medía la DL_{CO} al poco tiempo (menos de 10 minutos) después de finalizar el ejercicio. En nuestros resultados se puede observar un ligero aumento *no significativo* de la VA después de la natación. Así, el descenso de la DL_{CO} era producido aún a pesar del ligero aumento del volumen pulmonar. Esto, sumado a la rápida evaluación de la DL_{CO} , que en cierta forma limita la redistribución sanguínea después del ejercicio, rebate esta hipótesis. En este sentido, el descenso de la DL_{CO} también se había relacionado en menor medida con una fatiga de los músculos inspiratorios (Lomax y McConnell, 2003), hipótesis también cuestionada por estos resultados, debido al ligero aumento *no significativo* de la VC_{IN} después del entrenamiento.

La segunda potencial explicación es la presencia de un edema pulmonar inducido por la natación (SIPO) debido al estrés mecánico ultraestructural en los capilares pulmonares. Esto sería provocado por el ejercicio acuático bajo una condición de alta presión arterial y capilar pulmonar (Bates, Farrell y Eldridge, 2011) que terminaría desarrollando una fuga de componentes sanguíneos al espacio intersticial (Hopkins *et al.*, 1997). La presencia de SIPO también podría provocarse por una posible reducción de la capacidad del sistema

linfático para limpiar fluidos bajo un patrón respiratorio con una baja frecuencia respiratoria (Koizumi *et al.*, 2001) y una respuesta de inmersión que redistribuye el flujo sanguíneo hacia al tórax durante el ejercicio.

Actualmente no hay evidencias respecto a por qué ciertos individuos son más susceptibles al SIPO, aunque los síntomas normalmente se resuelven rápidamente en las primeras 48 horas y sin necesidad de aplicar ningún tratamiento (Smith *et al.*, 2018), con lo que no provocan el desarrollo de un edema pulmonar clínicamente relevante, lo que es un evento singular y poco común que se ha descrito en el *artículo 1* de esta tesis doctoral.

En este sentido, el descenso de la DL_{CO} inducido por la natación, no lleva a un deterioro crónico del intercambio de gases pulmonares en nadadores de élite. De hecho, nosotros sugerimos que el alto desarrollo de la función pulmonar que tienen los nadadores podría ser resultado del estrés repetido en la barrera alveolocapilar durante los entrenamientos a lo largo del tiempo. Aun así, algunos nadadores desarrollan casos serios de edema pulmonar inducido por la natación (Drobnic *et al.*, 2018). Estas situaciones concretas todavía no están suficientemente estudiadas, y es importante que sean identificadas, oportunamente diagnosticadas y tratadas. La divergencia de la respuesta entre sujetos en la DL_{CO} después del entrenamiento muestra la necesidad de evaluar la capacidad de difusión alveolocapilar en los pulmones en deportistas acuáticos que se encuentran expuestos a un régimen de entrenamiento altamente exigente. Estudios futuros deberán contemplar una valoración de la función pulmonar en nadadores de diferente nivel para valorar el impacto de este estrés sobre la función pulmonar.

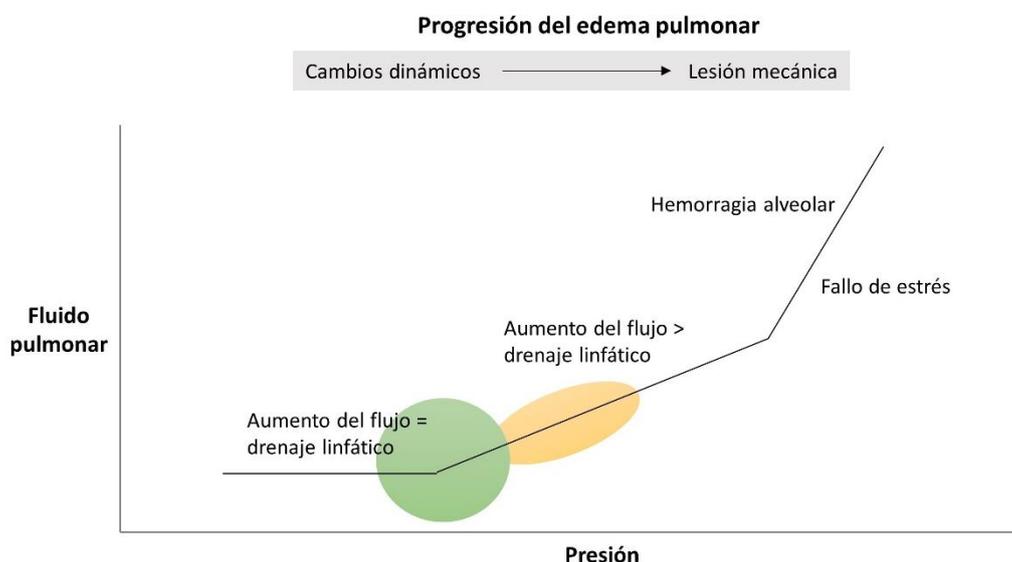


Figura 15. Secuencia esquemática de la progresión del edema en relación con el aumento de la presión arterial pulmonar desde cambios dinámicos en la barrera alveolocapilar hasta la lesión mecánica. La *zona verde* representa la respuesta leve de la homeostasis de la barrera alveolocapilar, mientras que la *zona amarilla* representa la respuesta ligeramente más disruptiva de ciertos nadadores estudiados en la tesis doctoral. Basada en Swenson et al. (2012).

En el caso de que el ligero cambio de la DL_{CO} en los nadadores esté relacionado con un edema pulmonar, el grado de lesión se encontraría en los primeros niveles de la curva, *zona verde*, o ligeramente más avanzado en nadadores susceptibles a SIPO que bajan hasta 10-20% su DL_{CO} después del entrenamiento, *zona amarilla*.

6.2.1. Natación artística

Se evaluó una única sesión de entrenamiento de natación artística, en 11 nadadoras. La sesión se compuso por una primera parte de natación con apneas y una segura parte de figuras y coreografía. Se encontró un aumento del 9,2% en la DL_{CO} después del entrenamiento de natación con apneas forzadas, y un descenso del 13,6% en la DL_{CO} después de las figuras y la coreografía. En la comparativa pre- vs. post-, el DL_{CO} fue un 4,0% menor después del entrenamiento, aunque las diferencias no fueron significativas.

La natación con apneas (*respirando una vez cada 5, 7 y 9 brazadas*) es un tipo de entrenamiento con alta demanda metabólica en combinación con periodos relativamente breves de apneas (5-seg a 12-seg). A consecuencia, se demandan altos niveles de fuerza de los músculos inspiratorios para forzar un volumen corriente alto, debido a la baja frecuencia respiratoria forzada por las apneas (Leahy *et al.*, 2019). A medida que el gasto cardiaco aumenta durante el ejercicio para cumplir con los requerimientos demandados de O_2 en los tejidos, la presión del ventrículo derecho aumenta provocando un aumento de la presión arterial pulmonar (PAP), que provoca un aumento del reclutamiento y distensión de los capilares pulmonares (Michaelchuk *et al.*, 2019) aumentando el área disponible para el intercambio de gases en la barrera alveolocapilar (Hsia, 2002; Jorgenson, Coffman y Johnson, 2018).

El aumento de la DL_{CO} durante el ejercicio ha sido atribuido principalmente al aumento del volumen sanguíneo capilar pulmonar (V_C) y a un mejor encuentro entre las moléculas de oxígeno y los eritrocitos, más que a un aumento de la capacidad de difusión de membrana (D_M) (Zavorsky *et al.*, 2017). Sin embargo, en deportistas altamente entrenados, se encuentra un mayor aumento en la DL_{CO} comparado a no entrenados debido a un aumento de la D_M , sugiriendo que los deportistas de elite puedan tener una mejor respuesta de la membrana alveolocapilar al ejercicio para facilitar la transferencia de O_2 durante el ejercicio, lo que estaría en concordancia con el incremento del K_{CO} en nadadoras artísticas después del entrenamiento de natación con apneas.

El entrenamiento de coreografía y figuras es un tipo de entrenamiento en el que se producen series de ejercicio de más alta intensidad, con periodos de apnea más largos (8-s a 24-s), pero periodos de recuperación también largos. El descenso de la DL_{CO} sólo es concluyente en la comparativa mid vs. post. Sin embargo, las variaciones pre- vs. post-entrenamiento son muy similares a las obtenidas en el *artículo 1* con nadadores *en línea*. En ese artículo, el periodo de seguimiento se compuso de 207 comparativas pre- vs post-dónde la consistencia de los resultados y la amplia muestra facilitó que los datos fueron estadísticamente significativos a pesar de una disminución menor (- 2,5 %).

De las 11 nadadoras artísticas evaluadas, 9 tuvieron una disminución de la DL_{CO} y el K_{CO} , también con una considerable variabilidad interindividual, incluyendo 5 nadadoras artísticas con un descenso *medio* de la DL_{CO} después del entrenamiento (– 5 % a – 20%), 4 nadadoras artísticas con un descenso *pequeño* (– 0,7 a – 3,7 %) y 2 nadadoras artísticas con un aumento *pequeño* después del entrenamiento (+ 1,1 a 4,1 %).

Al igual que en el caso de los nadadores, las posibles razones que explican el descenso de la DL_{CO} después del entrenamiento es la redistribución del flujo sanguíneo a los tejidos periféricos después del entrenamiento (Hanel, Clifford y Secher, 1994) y/o un edema pulmonar inducido por la natación (Hohmann, Glatt y Tetsworth, 2018). Las mediciones de la DL_{CO} en las nadadoras artísticas fueron todavía más rápidas que en el estudio de los nadadores de élite, en menos de 1 minuto después de finalizar la actividad. Al igual que en los nadadores *en línea*, la VA y la TLC, muestran una tendencia similar a mantenerse en los valores basales o a aumentar *no significativamente*. Tanto la VA como la DL_{CO} sugieren un reclutamiento capilar mantenido o aumentado después del entrenamiento mostrando la inconsistencia de la primera hipótesis. Respecto al posible edema pulmonar, y aunque la DL_{CO} ha sido consistentemente relacionada con el aumento del fluido extravascular (Snyder *et al.*, 2006; Clarenbach *et al.*, 2012), un enfoque más adecuado debería incluir medidas de valoración directa de la presencia de acumulación de fluido como técnicas de imagen (escáner CT o rayos X) junto con técnicas indirectas más sensibles como la DL_{NO} , la D_M y la V_C (Dehnert *et al.*, 2010; Zavorsky y Lee, 2017), lo que explicaría con claridad si se producen perturbaciones medias del equilibrio de fluido extravascular en la barrera alveolocapilar (Cogo y Miserocchi, 2011). El SIPO podría ocurrir de manera subclínica también debido a sus factores de riesgo inherentes al deporte de la natación artística, el ejercicio, la inmersión acuática y la exposición a hipoxia (Marabotti, Cialoni y Pingitore, 2017). En la literatura disponible se ha descrito que algunas nadadoras artísticas tienen tos, mareos y desmayos (Davies, Donaldson y Joels, 1995; Mountjoy, 1999) sugiriendo niveles indeseables de hipoxia, hipersensibilidad al cloro o alguna complicación respiratoria. Además, el estado redox de los nadadores también puede ser afectado por la exposición crónica al cloro, en un mayor grado que los deportistas terrestres (Araneda *et al.*, 2018). Sin embargo, ninguna de las nadadoras artísticas de este estudio sufría de asma, alergias o presentaron signos o síntomas de hiperreactividad bronquial asociada con el entrenamiento estudiado.

Síntesis

Tanto el *artículo 2, 3 y 4*, muestran que los nadadores y las nadadoras artísticas siguen un patrón de respuesta pulmonar similar al entrenamiento, con un ligero descenso de la DL_{CO} , a pesar de que la VA se mantiene, o aumenta ligeramente. Consecuentemente, se produce una disminución ligeramente superior del K_{CO} , lo que se puede interpretar como un empeoramiento de la eficiencia del intercambio de gases en los pulmones (Neder *et al.*, 2019).

La disminución repetitiva de la DL_{CO} después del entrenamiento en deportistas acuáticos con amplia experiencia no parece provocar una alteración patológica en el tiempo y tampoco parece disminuir significativamente por el entrenamiento. Nadadores que llevan exponiéndose a esta condición a diario durante más de 10 años como sucede en este estudio, muestran valores basales de función pulmonar muy por encima de la población general, con una DL_{CO} de ~135% en mujeres y ~148% en hombres, respecto a los valores de referencia por edad y altura.

Futuras investigaciones deberán desarrollar un análisis longitudinal para conocer el impacto de la práctica de distintos deportes acuáticos en la función pulmonar, y poder trasladar estos resultados a la población general, y a la rehabilitación de la función pulmonar en personas con patologías asociadas. Así mismo, sería recomendable estudiar la DL_{CO} en un rango más amplio de nadadores para valorar en mayor medida las posibles implicaciones clínicas.

6.3. Cambios en la difusión y el volumen pulmonar durante una concentración en altura

Agudos: Sesión de entrenamiento combinado de natación y ciclismo

Nuestra hipótesis inicial del *artículo 5* era que la difusión pulmonar disminuiría también en altura, posiblemente en mayor medida debido al estrés adicional que supone la menor presión parcial de O_2 en altitud. Sin embargo, los nadadores no presentaron cambios agudos de la difusión después del entrenamiento de natación. Esto es más relevante si cabe ya que la mayoría de los nadadores presentaron cierto malestar respiratorio asociado al entrenamiento de la natación o a una concentración del cloro de la piscina a la que no estaban habituados, con una presencia generalizada de disnea y tos repetitiva. El deportista disneico (*breathless athlete*) es una condición difícil de diagnosticar debido a la naturaleza no específica de los síntomas (Hull y Wilson, 2018) tales como tos, jadeo, y signos clínicamente poco predictivos, con lo que se ha de ser precavido antes de relacionar SIPO con una limitación respiratoria durante el ejercicio. En nuestro caso, a pesar de los signos de limitación respiratoria, la difusión pulmonar no se vio alterada después del entrenamiento de natación, posiblemente influido por una mayor actividad del sistema linfático en altura (Koizumi *et al.*, 2001).

No obstante, la difusión pulmonar disminuyó un 10% después de la sesión moderada de ciclismo a 3.000 m, sugiriendo que 1.850 m de hipoxia hipobárica pueden ser una exposición a la altura más segura que 3.000 m de hipoxia normobárica, la cual puede implicar ciertos riesgos o limitaciones pulmonares para el entrenamiento de deportistas de élite. La causa de esta disminución se desconoce, pero una acumulación de líquido intersticial puede ser la causa más probable (Wagner, 1987). El fallo de estrés capilar pulmonar se desarrolla con el ejercicio intenso en sujetos sanos y con la vasoconstricción pulmonar inducida por la hipoxia alveolar, que aumenta adicionalmente con el estrés mecánico sobre las paredes capilares, llevando a una disrupción de la barrera sanguíneo-gaseosa (Anholm *et al.*, 1999).

La mayoría de los problemas médicos ocurren en altitudes por encima de los 2.500 m (West, 2015), donde se produce una disminución significativa del transporte de O₂ hacia los tejidos (Hanel *et al.*, 1997). Aunque los volúmenes pulmonares más pequeños pueden provocar un mayor aumento de la presión arterial pulmonar en altitud (Steinacker *et al.*, 1998), la presencia de HAPO también ha sido descrita después del ejercicio en altitud en ciclistas (Anholm *et al.*, 1999) provocando un aumento del encharcamiento de fluido en los alveolos (Mutlu, Koch y Factor, 2004; Sartori, Rimoldi y Scherrer, 2010).

Una fisiopatología común parece ser compartida entre el HAPO y el SIPO, por tanto, las estrategias preventivas y terapéuticas pueden ser trasladadas del primero al segundo, tales como evitar un ejercicio excesivo, la aclimatación progresiva al esfuerzo, y el uso de medicamentos que aumenten la disponibilidad del óxido nítrico por su efecto vasodilatador, y que deben de ser explorados en el campo de la prevención y el tratamiento del SIPO (Marabotti, Cialoni y Pingitore, 2017).

Medio plazo: Efecto de 14 días de entrenamiento de natación a 1.850 m

Nadadores de élite con experiencia previa en altitud y valores de difusión pulmonar basal extremadamente altos no cambian su capacidad de difusión después de 14 días de una concentración de entrenamiento en altitud. Teniendo en cuenta la muestra de nadadores con altos niveles de función pulmonar, esto podría no ser un estímulo suficiente para modificar la DL_{CO}, ya sea mejorando la función o estructura pulmonar o alterando el intercambio de gases alveolocapilar.

Durante la aclimatación en altura, los órganos que experimentan una alta demanda de O₂, tales como el sistema musculo-esquelético y el cardiaco se regulan hacia abajo para minimizar las posibles lesiones hipóxicas tisulares y maximizar la eficiencia de la utilización de O₂ (Hoppeler *et al.*, 1990; Bogaard *et al.*, 2002). Al mismo tiempo, los órganos involucrados en el consumo de O₂ tales como la sangre y los pulmones, aumentan sus capacidades (Hsia *et al.*, 2007). Sin embargo, estas respuestas son limitadas, y el rendimiento aeróbico se ve empeorado a medida que la altura aumenta por una reducción progresiva del $\dot{V}O_2$ max.

Los resultados del *artículo 5* muestran que la DL_{CO} permanece inalterada después de 14 días de concentración en altura. Sin embargo, se produjo un descenso de la VA y un aumento del K_{CO} en este periodo, posiblemente mediante un mecanismo compensatorio ante la disminución de la expansión alveolar (Hughes y Pride, 2012) para mantener los niveles de DL_{CO} estables. Esta disminución de la VA puede ser consecuencia de un descenso de la función del ventrículo derecho y del gasto cardiaco, después de la aclimatación en altura, que produce un aumento en el tiempo de transito eritrocitario en los capilares pulmonares, resultando en un desequilibrio de la difusión alveolo-capilar (Bebout *et al.*, 1989; Stembridge, Ainslie y Shave, 2016). Los pulmones también pueden tener un mecanismo antiedematoso como respuesta a la vasoconstricción alveolar desarrollando una disminución en el V_C y un aumento de la D_M (Beretta *et al.*, 2017) cuando se expone al organismo a hipoxia hipobárica de forma sostenida en el tiempo.

Además, el posible aumento de la hemoglobina al final de una concentración en altitud también puede haber contribuido al aumento del K_{CO} al final de dicha exposición.

La mayoría de los estudios han evaluado los cambios en la capacidad de difusión en altura con sujetos alpinistas o montañeros en alta altitud (>3.000 m), una condición que difiere considerablemente con la situación a la que se enfrentan deportistas de élite durante el ejercicio extenuante a moderada altitud. Igualmente, los estudios analizados muestran resultados inconclusos. La capacidad de difusión pulmonar ha sido descrita, ya sea aumentando o disminuyendo después de exposiciones de corta o larga duración en altura. Faoro et al. (2017) mostraron que la DL_{CO} , el K_{CO} y el VA aumenta después de una exposición aguda de 1 h a altitud moderada (2.250 m). La DL_{CO} fue también aumentada después de 9 días a 5.150 m (Taylor *et al.*, 2017) y después de tres semanas a 5.400 m (Agostoni *et al.*, 2011). Martinot et al. (2013) también mostraron un aumento de la DL_{CO} después de 2-3 días a 4.300 m, pero hubo un descenso de la VA y el K_{CO} del día 2-3 al día 7-8. En contraste, la DL_{CO} no cambió después de 2 semanas a 5.050 m aunque la VA disminuyó (de Bisschop *et al.*, 2012). La capacidad de difusión también permaneció sin alteraciones después de un ascenso rápido (1-3 días) y después de una estancia moderada (7-10 días) a 4.559 m (Kreuzer y van Lookeren Campagne, 1965; Clarenbach *et al.*, 2012). Mientras tanto, Senn et al. (2006) encontraron un descenso en la DL_{CO} después de un ascenso rápido (1-2 días) a 4.559 m. Clarenbach et al. (Clarenbach *et al.*, 2012) encontraron una disminución del 10% de la DL_{CO} antes de que HAPO ocurriera. También es importante reconocer la diferente respuesta interindividual (Bartesaghi *et al.*, 2014) que hemos observado a nivel del mar en las secciones anteriores.

Para concluir, la función pulmonar no se ve afectada negativamente después de 14 días con un promedio de 15 km/día de natación a moderada altitud (1.850 m). Los nadadores participantes entrenaron 80 km/semana y en torno a 30 h/semana dentro y fuera de la piscina durante esta concentración en altura, un programa importante en comparación con las rutinas de las expediciones montaÑeras. Recientemente, Tiller et al. (2019) también han mostrado que la función pulmonar de deportistas de resistencia soporta bien la realización de 10 maratones en 10 días consecutivos a nivel del mar. Además, la plasticidad funcional está limitada en la edad adulta, tal y como expone Thomas et al. (1998). En cambio, exposiciones de corta duración durante la maduración somática, podrían tener diferentes resultados. Un periodo de 5 meses de exposición a la altura en perros han mostrado aumentos considerables del transporte de O_2 y de eficiencia metabólica, viéndose mantenidas a lo largo del tiempo después de regresar al nivel del mar (Hsia *et al.*, 2007), y sugiriendo que es posible obtener aumentos funcionales de forma permanente durante el desarrollo madurativo (McDonough *et al.*, 2006). Sin embargo, parece que la exposición acentuada a la altitud durante la edad adulta no es capaz de reiniciar el crecimiento pulmonar (Guleria *et al.*, 1971).

Además, todos los participantes reclutados para este estudio ya tenían previa experiencia en el entrenamiento en altura y una DL_{CO} basal mucho más alta que los valores de

referencia para su edad y altura, probablemente limitando el margen de mejora ante un estrés condicional como el evaluado.

Sin embargo, el entrenamiento en altitud en nadadores jóvenes podría ser una estrategia interesante para el desarrollo de la función pulmonar en edades sensibles.

6.4. Cambios en la DL_{CO} inducidos por la exposición a la hipoxia severa y el ejercicio

El propósito de esta sección de la tesis doctoral fue comparar la respuesta de la difusión pulmonar en nadadores de élite con sujetos controles, ante una exposición simulada a hipoxia hipobárica severa (4.000 m) combinada con una sesión de ejercicio de 30 minutos.

La hipótesis inicial de la investigación que forman los *artículos 6 y 7* razonaba que los pulmones altamente desarrollados de los nadadores tendrían una respuesta al ejercicio en altitud severa. Sin embargo, nuestros resultados no mostraron diferencias en la respuesta de la capacidad de difusión pulmonar (DL_{CO} y K_{CO}), ni en reposo a 4.000 m (HA-R) ni después de un ejercicio interválico de intensidad moderada (HA-AER).

Este hallazgo sugiere dos posibles escenarios: 1) los pulmones de los sujetos sanos están suficientemente desarrollados para afrontar situaciones de estrés ambiental y condicional como la propuesta en este estudio, y/o 2) los cambios en la difusión pulmonar requieren de exposiciones a hipoxia hipobárica severa más largas o ejercicio de mayor intensidad.

Como se ha explicado en la *sección 6.3.*, las condiciones necesarias para provocar cambios en la difusión pulmonar en altitud son inciertas. Snyder et al. (2006) encontraron un ligero aumento de la DL_{CO} y una reducción de la fluido intersticial después de la combinación de ejercicio e hipoxia normobárica (Fracción inspirada de oxígeno (F_{IO_2}) = 12.5%) en una exposición de 17 h. En cambio, Senn et al. (2006) encontraron un ligero descenso de la DL_{CO} después de un ascenso rápido (3 h) a 4.559 m. Agostoni et al. (2013) también encontraron un descenso de la DL_{CO} y un aumento de los cometas pulmonares por ultrasonidos (ULCs) a 4.559 m en menos de 36 h de exposición.

Estos dos últimos estudios sugieren que el edema pulmonar intersticial puede ocurrir relativamente rápido en sujetos sanos, aunque en exposiciones a una altitud más prolongadas que las 2 h de exposición propuesta en nuestra investigación.

A pesar de estos hallazgos, el HAPO se presenta típicamente en individuos que han estado en alta altitud 1 o 2 días, han progresado en altura rápidamente y que, con frecuencia, desarrollan síntomas de mal agudo de montaña (AMS) (West, 2012). Exposiciones más prolongadas a la altitud severa podrían producir cambios en la difusión pulmonar, pero las evidencias son también inconclusas. Clarenbach et al. (2012) encontraron 8 casos de HAPO en un grupo de 18 montañeros después de 1 día de exposición a 4.559 m, aunque la DL_{CO} solo descendió después de 3 días. de Bisschop et al. (2012) mostraron un descenso de la DL_{NO} post-ejercicio, pero ningún cambio en la DL_{CO} después de 7 días a 5.050 m. No obstante, Taylor et al. (2017) encontraron un

aumento significativo de la DL_{CO} después de un expedición de 8 días en altitudes inferiores a 5.150 m y 5 días a 5.150 m en montañeros. Mientras que Taylor et al. (2016) encontraron un aumento de la DL_{NO} , pero ningún cambio en la DL_{CO} después de una expedición más larga de 40 días a 5.150 m.

En algunos casos, existe una exacerbación de las propiedades de permeabilidad del epitelio capilar pulmonar que pueden crear un desequilibrio entre la filtración vascular pulmonar y la reabsorción de fluido alveolar (Richalet, 1995; Mairböurl *et al.*, 2019), aunque se ha descrito una variación interindividual considerable (Clarenbach *et al.*, 2012; Taylor *et al.*, 2016). Después de valorar los resultados de nuestra investigación, nosotros sugerimos que la actividad del sistema linfático pulmonar regula bien el ratio de aclaramiento de fluidos desde el espacio intersticial bajo una exposición aguda de hipoxia hipobárica severa en sujetos sanos, evitando cambios significativos en la capacidad de difusión.

Por otro lado, el estudio de la S_pO_2 y la FC de los *artículos 6 y 7* permitieron valorar en cierta medida la respuesta cardiovascular del ejercicio en altitud severa de ambos grupos. Los nadadores tuvieron una desaturación significativamente mayor que los sujetos controles en HA-R (5%) y en HA-AER (13%) mientras que tuvieron un menor aumento de la FC también en ambas condiciones, HA-R (29%) y HA-AER (15%) comparado con los sujetos controles. Estos resultados sugieren una respuesta cardiovascular, y posiblemente ventilatoria, distinta entre ambos grupos.

La hiperventilación es una de las primeras respuestas del organismo humano a una exposición aguda a altitud severa (Luks, 2015). A pesar de esto, aún se produce un descenso de la saturación de oxígeno que es más significativa cuanto mayor es la altitud. Faiss et al. (2014) ya mostraron que los deportistas de élite tienen una desaturación más pronunciada que deportistas recreacionales después de ejercicio intenso a nivel del mar. Además, deportistas acuáticos tales como nadadoras artísticas (Bjurström y Schoene, 1987) y buceadores (Foster y Sheel, 2005) han mostrado una menor respuesta ventilatoria hipóxica (HVR), que se ha asociado con individuos más susceptibles a HAPO (Hohenhaus *et al.*, 1995). Sin embargo, nuestra investigación no encontró una asociación entre el descenso de la S_pO_2 y una limitación de la difusión pulmonar. De hecho, la DL_{CO} no cambió a pesar del descenso de la S_pO_2 y el aumento significativo de la FC. Los nadadores podrían tener una menor quimio respuesta o una menor sensibilidad de los cuerpos carotídeos a la hipoxia, o ambas cosas, lo que provocaría una menor HVR y, a consecuencia, un mayor descenso de la S_pO_2 (Harms y Stager, 1995). Pero, sin medidas válidas de la respuesta respiratoria neural durante el ejercicio no podemos conocer qué causas subyacen a las notables diferencias de hipoxemia arterial entre individuos (Dempsey y Wagner, 1999), en nuestro caso, entre nadadores de élite y sujetos controles. El mayor estado de forma física y la mayor capacidad pulmonar para transportar O_2 a los músculos también podrían explicar, en cierta forma, esta respuesta fisiológica.

De forma interesante, el aumento significativo de la FC tampoco fue trasladado en un aumento de la DL_{CO} , aunque existe una clara relación entre los aumentos del gasto cardiaco y los aumentos en la DL_{CO} a nivel del mar (Hsia, 2002; Tedjasaputra, Bouwsema y Stickland, 2016). Nosotros proponemos que esto no ocurre posiblemente debido al descenso de la presión de oxígeno alveolar en altitud severa, que adicionalmente podría limitar potenciales aumentos en la DL_{CO} , o posiblemente debido a un descenso del volumen sanguíneo capilar pulmonar en altitud severa (West, 1962). No obstante, se ha descrito un aumento del reclutamiento y la distensión de los capilares pulmonares ante condiciones de elevado flujo sanguíneo pulmonar y presión arterial pulmonar (Hanson *et al.*, 1989). Medidas adicionales de gasto cardiaco o volumen sistólico podrían explicar en mayor profundidad esta disociación entre los cambios de la FC y la DL_{CO} .

6.5. Cambios en la DL_{CO} inducidos por el ejercicio en cicloergómetro a nivel del mar

La prueba de Wingate es considerada la prueba más utilizada para evaluar el rendimiento anaeróbico sobre una bicicleta (Bar-Or, 1987). En nuestro estudio, la capacidad de difusión pulmonar (DL_{CO} y K_{CO}) aumentó en mayor medida después de este ejercicio corto y explosivo (SL-ANA) que después de 15 minutos de ejercicio continuo a una intensidad del 30% de los vatios promediados durante la prueba (SL-AER).

Hasta el momento, este es *posiblemente* el primer reporte de cambios agudos en la DL_{CO} después de un ejercicio explosivo de 30 segundos, aunque otros estudios han evaluado los cambios en la DL_{CO} provocados por el ejercicio aeróbico, tanto a corto como a largo plazo. Lalande *et al.* (2012) mostraron que individuos con una mayor capacidad aeróbica máxima tenían una mayor distensibilidad en la circulación pulmonar. Además, la expansión de la vascularización pulmonar parece no alcanzar una meseta durante el ejercicio aeróbico máximo (Coffman *et al.*, 2017).

De forma interesante, los cambios en la DL_{CO} encontrados por Lalande *et al.* (2012) después de un ejercicio aeróbico máximo fueron similares a los nuestros después de un ejercicio anaeróbico máximo, con un aumento de la DL_{CO} del 27 y 24% respectivamente. Probablemente, el ejercicio aeróbico de intensidad moderada también propuesto en nuestra investigación no provocó cambios en la DL_{CO} debido a su menor intensidad de esfuerzo aplicada. De esta forma, la intensidad del ejercicio podría ser un factor clave en la respuesta de la capacidad de difusión pulmonar, por delante de la duración del ejercicio y los requerimientos metabólicos.

El ejercicio voluntario requiere de la activación del sistema nervioso central, que, como comando central, media la respuesta de hiperpnea durante el ejercicio (Forster, Haouzi y Dempsey, 2012). El aumento rápido de la DL_{CO} después del Wingate test podría formar parte del mismo mecanismo de retroalimentación neural (*neural feed-forward*) en un esfuerzo por adaptar el sistema respiratorio y cardiovascular a la máxima intensidad de ejercicio exigida (Fu y Levine, 2013), a pesar de que un ejercicio anaeróbico de 30 segundos no depende apenas de la producción de energía dependiente del O_2 . Esta

rápida respuesta también tiene sentido desde el punto de vista de la cascada de transporte de O_2 desde el aire ambiental hasta la mitocondria, ya que la difusión pulmonar es el primer paso limitante del rendimiento aeróbico.

Aunque estos resultados podrían sugerir que el ejercicio interválico de alta intensidad podría estimular más la mejora de la difusión pulmonar a largo plazo (debido a esta mayor estimulación aguda y posiblemente un mayor estrés mecánico), Flaherty et al. (2014) mostraron que tanto el ejercicio interválico de alta intensidad (HIIT) como el ejercicio continuo de moderada intensidad (MICT) provocan una respuesta similar de la difusión pulmonar, con un ligero aumento en DL_{NO} (pero ningún cambio en la DL_{CO}), con ambas modalidades de ejercicio después de 6 semanas de entrenamiento en mujeres desentrenadas.

6.6. Fortalezas y limitaciones de la tesis doctoral

Centre d'Alt Rendiment (CAR) Sant Cugat y Centre National d'Entraînement en Altitude (CNEA) Font Romeu

El principal valor de esta tesis doctoral reside en la integración de medidas de función pulmonar en el ambiente de un grupo de natación de élite, en colaboración con sus entrenadores. Esto nos ha permitido disponer del material de análisis de difusión pulmonar, típico de laboratorios y hospitales, en la misma instalación de la piscina, tanto en el CAR de Sant Cugat como en el CNEA Font Romeu, en altitud.

La capacidad de difusión pulmonar en deportistas acuáticos estudiados ha sido mayor que los parámetros de referencia dados para altura y edad. Un estudio de gemelos o un estudio longitudinal desde edades tempranas en deportistas acuáticos y no acuáticos todavía debe ser desarrollado para explicar si la práctica de estos deportes provoca el mayor tamaño y mejor función pulmonar descrito en este grupo de deportistas.

Aunque la DL_{CO} es un parámetro consistente para la evaluación del aumento de fluido en el intersticio pulmonar (Agostoni *et al.*, 2003; Snyder *et al.*, 2006; Clarenbach *et al.*, 2012), una combinación de pruebas indirectas (DL_{CO}) y directas, como son las técnicas de imagen (radiografía, ecografía pulmonar, tomografía computarizada o resonancia magnética), sería el enfoque más apropiado para la correcta evaluación de perturbaciones leves del equilibrio intersticial de fluidos (Cogo y Miserocchi, 2011). Sin embargo, es muy difícil acceder a estas técnicas de imagen en los centros de entrenamiento.

Respecto a las pruebas indirectas, una combinación de DL_{CO} y DL_{NO} podría ser un enfoque más informativo de los cambios de la difusión pulmonar ya que la DL_{NO} se afecta mínimamente por la hemoglobina y el V_C , siendo así más sensible de los cambios de la D_M (Zavorsky y Lee, 2017).

Aun así, los cambios en la DL_{CO} y K_{CO} son suficientemente sensibles y coherentes con los cambios ocurridos en el VA como para ser considerados una evaluación correcta de la difusión pulmonar en nadadores de élite.

Las investigaciones de esta tesis doctoral han sido desarrolladas en un grupo relativamente pequeño, con 42 nadadores de élite participantes (30 nadadores de élite y 12 nadadoras artísticas), y ha estado condicionado a sus rutinas de entrenamiento, lo que ha permitido incluso acceder a una concentración en altitud.

La variación interindividual de la DL_{CO} después del entrenamiento de tanto nadadores en línea como nadadoras artísticas refuerza la necesidad de considerar los cambios individuales que se producen en deportistas acuáticos de élite. Sería interesante valorar a un rango de deportistas acuáticos mayor, tanto a nivel del mar como en altitud, para conocer en mayor medida el impacto de estos estresores en la función pulmonar.

Servicio de Hipobaría y Fisiología Biomédica de la Universitat de Barcelona en el Campus de la Salut de Bellvitge

Las diferencias en el tipo de ejercicio, la intensidad, la modalidad de hipoxia, la duración y la altura de exposición podrían ser decisivas en la modulación de los cambios de la difusión pulmonar. Todos estos factores hacen compleja la valoración de los cambios en la difusión pulmonar debido a estos estresores, tanto en sujetos sanos como en sujetos con patologías pulmonares.

Además, la intensidad del ejercicio desarrollada en las condiciones experimentales de altitud severa fue moderada con 1,5W/kg de peso en el cicloergómetro. Por tanto, los nadadores fueron físicamente menos exigidos proporcionalmente que los sujetos controles, lo que explica las diferencias de la respuesta de la FC al ejercicio, pero hace todavía más sorprendente la mayor desaturación sufrida por este grupo de deportistas altamente entrenados en ejercicio aeróbico moderado de larga duración. Aunque los cambios en la FC y la S_pO_2 han sido considerables en ambos grupos experimentales, es posible que el ejercicio interválico moderado propuesto no haya sido un estímulo suficiente para aumentar la DL_{CO} debido a un reclutamiento y distensión de capilares adicionales, o para descenderla a causa de un fallo de estrés pulmonar inducido por el ejercicio en hipoxia.

7. Conclusiones

1. Los nadadores de élite y las nadadoras artísticas tienen un descenso subclínico y agudo de la difusión pulmonar después del entrenamiento. Este descenso transitorio de la DL_{CO} no conduce a un empeoramiento crónico del intercambio de gases pulmonares, y de hecho podría estar relacionado con el alto desarrollo funcional y estructural de los pulmones en dichos deportistas acuáticos. Igualmente, existe una gran variabilidad interindividual en la respuesta de la muestra al entrenamiento de natación, incluyendo algunos nadadores que sufren un considerable descenso de la difusión alveolocapilar.

2. Una concentración en altura de 14 días no modifica la capacidad de difusión en nadadores de élite, aunque se produce un descenso del volumen alveolar (VA) y un aumento del coeficiente de transferencia de CO (K_{CO}) lo que mantiene la DL_{CO} inalterada. De forma aguda, una sesión de entrenamiento de natación en altitud moderada no provoca cambios en la difusión pulmonar, pero una posterior sesión de ciclismo en hipoxia normobárica severa reduce la DL_{CO} de nadadores de élite.

3. La capacidad de difusión aumenta considerablemente después de un ejercicio máximo de 30 segundos en un cicloergómetro, aunque la dependencia de O_2 es pequeña en esta modalidad de ejercicio. Así la intensidad del ejercicio puede ser un modulador clave en los cambios de la difusión pulmonar en relación con el ejercicio.

4. Un protocolo agudo de ejercicio moderado en altitud severa no modifica la difusión alveolocapilar, sugiriendo así que los pulmones de sujetos sanos pueden afrontar con seguridad este tipo de protocolos de estrés ambiental y físico sin comprometer el intercambio respiratorio. Además, no existieron diferencias entre la respuesta pulmonar de nadadores de élite y sujetos controles al ejercicio en altitud severa. Investigaciones adicionales deberán evaluar la seguridad de este tipo de protocolos de ejercicio en poblaciones especiales que se puedan beneficiar de los efectos fisiológicos que provoca la combinación de ejercicio e hipoxia.

8. Bibliografía

- Adir, Y. y Bove, A. A. (2014) 'Lung injury related to extreme environments', *European Respiratory Review*, 23(134), pp. 416–426. doi: 10.1183/09059180.00006214.
- Agostoni, P. *et al.* (2003) 'Exercise-Induced Pulmonary Edema in Heart Failure', *Circulation*, 108(21), pp. 2666–2671. doi: 10.1161/01.CIR.0000097115.61309.59.
- Agostoni, P. *et al.* (2011) 'High-altitude exposure of three weeks duration increases lung diffusing capacity in humans', *Journal of Applied Physiology*, 110(6), pp. 1564–1571. doi: 10.1152/jappphysiol.01167.2010.
- Agostoni, P. *et al.* (2013) 'Acute high-altitude exposure reduces lung diffusion: Data from the HIGHCARE Alps project', *Respiratory Physiology and Neurobiology*. Elsevier B.V., 188(2), pp. 223–228. doi: 10.1016/j.resp.2013.04.005.
- Alentejano, T. C., Marshall, D. y Bell, G. J. (2010) 'Breath holding with water immersion in synchronized swimmers and untrained women', *Research in Sports Medicine*, 18(2), pp. 97–114. doi: 10.1080/15438620903323678.
- Alentejano, T., Marshall, D. y Bell, G. (2008) 'A time-motion analysis of elite solo synchronized swimming', *International Journal of Sports Physiology and Performance*, 3(1), pp. 31–40. doi: 10.1123/ijsp.3.1.31.
- Anholm, J. D. *et al.* (1999) 'Radiographic evidence of interstitial pulmonary edema after exercise at altitude', *Journal of Applied Physiology*, 86(2), pp. 503–509. doi: 10.1152/jappl.1999.86.2.503.
- Araneda, O. F. *et al.* (2018) 'Swimming versus running: effects on exhaled breath condensate pro-oxidants and pH', *European Journal of Applied Physiology*. Springer Berlin Heidelberg, 118(11), pp. 2319–2329. doi: 10.1007/s00421-018-3958-0.
- Armour, J., Donnelly, P. M. y Bye, P. T. P. (1993) 'The large lungs of elite swimmers : an increased alveolar number?', *European Respiratory Journal Respiratory Journal*, 6, pp. 237–247.
- Baldi, J. C. *et al.* (2014) 'Prior maximal exercise decreases pulmonary diffusing capacity during subsequent exercise', *International Journal of Sports Medicine*, 35(12), pp. 982–986. doi: 10.1055/s-0034-1372635.
- Bar-Or, O. (1987) 'The Wingate anaerobic test. An update on methodology, reliability and validity.', *Sports Medicine*, 4(6), pp. 381–94. doi: 10.2165/00007256-198704060-00001.
- Bartesaghi, M. *et al.* (2014) 'Inter-individual differences in control of alveolar capillary blood volume in exercise and hypoxia', *Respiratory Physiology and Neurobiology*. Elsevier B.V., 190(1), pp. 96–104. doi: 10.1016/j.resp.2013.08.021.
- Bates, M. L., Farrell, E. T. y Eldridge, M. W. (2011) 'The Curious Question of Exercise-Induced Pulmonary Edema', *Pulmonary Medicine*, 2011, pp. 1–7. doi: 10.1155/2011/361931.
- Bebout, D. E. *et al.* (1989) 'Effects of altitude acclimatization on pulmonary gas exchange during exercise', *Journal of Applied Physiology*, 67(6), pp. 2286–2295. doi: 10.1152/jappl.1989.67.6.2286.

- Beretta, E. *et al.* (2017) 'Reappraisal of DLCO adjustment to interpret the adaptive response of the air-blood barrier to hypoxia', *Respiratory Physiology and Neurobiology*. Elsevier B.V., 238, pp. 59–65. doi: 10.1016/j.resp.2016.08.009.
- Bernstein, M. H., Duran, H. L. y Pinshow, B. (1984) 'Extrapulmonary gas exchange enhances brain oxygen in pigeons', *Science*, 226(6), pp. 564–566.
- de Bisschop, C. *et al.* (2012) 'Improvement in lung diffusion by endothelin A receptor blockade at high altitude', *Journal of Applied Physiology*, 112(1), pp. 20–25. doi: 10.1152/jappphysiol.00670.2011.
- Bjurstrom, R. L. y Schoene, R. B. (1987) 'Control of ventilation in elite synchronized swimmers', *Journal of Applied Physiology*, 63(3), pp. 1019–1024. doi: 10.1152/jappl.1987.63.3.1019.
- Black, C. P. y Tenney, S. M. (1980) 'Oxygen transport during progressive hypoxia in high-altitude and sea-level waterfowl', *Respiration Physiology*, 39(2), pp. 217–239. doi: 10.1016/0034-5687(80)90046-8.
- Bogaard, H. J. *et al.* (2002) 'Role of the autonomic nervous system in the reduced maximal cardiac output at altitude', *Journal of Applied Physiology*, 93(1), pp. 271–279. doi: 10.1152/jappphysiol.00323.2001.
- Borland, C. D. R. y Hughes, J. M. B. (2020) 'Lung Diffusing Capacities (DL) for Nitric Oxide (NO) and Carbon Monoxide (CO): The Evolving Story', *Compr Physiol*, 10(January), pp. 73–97. doi: 10.1002/cphy.c190001.
- Bove, A. A. (2016) 'Pulmonary aspects of exercise and sports', *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal*, 12(2), pp. 93–97. doi: 10.14797/mdcj-12-2-93.
- Burnham, K. J. *et al.* (2009) 'Pulmonary perfusion heterogeneity is increased by sustained, heavy exercise in humans', *Journal of Applied Physiology*, pp. 1559–1568. doi: 10.1152/jappphysiol.00491.2009.
- Burtch, A. R. *et al.* (2017) 'Controlled frequency breathing reduces inspiratory muscle fatigue', *Journal of Strength and Conditioning Research*, 31(5), pp. 1273–1281. doi: 10.1519/JSC.0000000000001589.
- Caillaud, C. *et al.* (1995) 'Computerized tomography and pulmonary diffusing capacity in highly trained athletes after performing a triathlon', *Journal of Applied Physiology*, 79(4), pp. 1226–1232. doi: 10.1152/jappl.1995.79.4.1226.
- Calbet, J. A. L., Lundby, C. y Boushel, R. (2016) 'Chapter 26. Integrative conductance of oxygen during exercise at altitude', in *Hypoxia*, pp. 259–271. doi: 10.1007/978-1-4899-7678-9.
- Calderón, F. J. (2019) *Fisiología Humana: Aplicación a la actividad física*.
- Carew, C. y Cox, D. (2017) 'Laps or lengths? The effects of different exercise programmes on asthma control in children', *Journal of Asthma*. doi: 10.1080/02770903.2017.1373806.
- Castagna, O. *et al.* (2018) 'The Key Roles of Negative Pressure Breathing and Exercise in the Development of Interstitial Pulmonary Edema in Professional Male SCUBA Divers',

Sports Medicine - Open. *Sports Medicine - Open*, 4(1), pp. 1–12. doi: 10.1186/s40798-017-0116-x.

Clanton, T. L. *et al.* (1987) 'Effects of swim training on lung volumes and inspiratory muscle conditioning', *American Physiological Society*, 62(1), pp. 39–46. doi: 10.1152/jappl.1987.62.1.39.

Clarenbach, C. F. *et al.* (2012) 'Lung function and breathing pattern in subjects developing high altitude pulmonary edema', *PLoS ONE*, 7(7), pp. 3–8. doi: 10.1371/journal.pone.0041188.

Coffman, K. E. *et al.* (2017) 'The effect of aging and cardiorespiratory fitness on the lung diffusing capacity response to exercise in healthy humans', *Journal of Applied Physiology*, 122(6), pp. 1425–1434. doi: 10.1152/jappphysiol.00694.2016.

Cogo, A. y Miserocchi, G. (2011) 'Pro: Most climbers develop subclinical pulmonary interstitial edema', *High Altitude Medicine and Biology*, 12(2), pp. 121–124. doi: 10.1089/ham.2011.0004.

Courteix, D. *et al.* (1997) 'Effect of intensive swimming training on lung volumes, airway resistances and on the maximal expiratory flow-volume relationship in prepubertal girls', *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, 76(3), pp. 264–269. doi: 10.1007/s004210050246.

Cremona, G. *et al.* (2002) 'Pulmonary extravascular fluid accumulation in recreational climbers: a prospective study', *The Lancet*, 359, pp. 303–309.

Davies, B. N., Donaldson, G. C. and Joels, N. (1995) 'Do the competition rules of synchronized swimming encourage undesirable levels of hypoxia?', *British Journal of Sports Medicine*, 29(1), pp. 16–19.

DeGraff, A. C. *et al.* (1970) 'Diffusing capacity of the lung in Caucasians native to 3,100 m', *Journal of Applied Physiology*, 29(1).

Dehnert, C. *et al.* (2010) 'No evidence for interstitial lung oedema by extensive pulmonary function testing at 4,559 m', *European Respiratory Journal*, 35(4), pp. 812–820. doi: 10.1183/09031936.00185808.

Dempsey, J. A. *et al.* (1971) 'Effects of acute through life-long hypoxic exposure on exercise pulmonary gas exchange', *Respiration Physiology*, 13(1), pp. 62–89. doi: 10.1016/0034-5687(71)90065-X.

Dempsey, J. A. (1986) 'Is the lung built for exercise?', *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 18(2), pp. 143–155.

Dempsey, J. A., La Gerche, A. y Hull, J. H. (2020) 'Is the Healthy Respiratory System Built Just Right, Overbuilt or Underbuilt to Meet the Demands Imposed by Exercise', *Journal of Applied Physiology*.

Dempsey, J. A. y Wagner, P. D. (1999) 'Exercise-induced arterial hypoxemia', *Journal of Applied Physiology*, 87, pp. 1997–2006.

Derrickson, B. (2018) *Fisiología Humana*.

- Dominelli, P. y Sheel, W. (2019) 'Exercise-induced arterial hypoxemia; some answers, more questions', *Applied Physiology, Nutrition and Metabolism*, 44(6), pp. 571–579.
- Drobnic, F. *et al.* (2018) 'Interstitial Pulmonary Edema and Acetazolamide in High-Performance Sport: A Case Report', *Archivos de Bronconeumologia. SEPAR*, 54(11), pp. 584–585. doi: 10.1016/j.arbres.2018.02.015.
- Duncker, H.-R. (1972) 'Structure of avian lungs', *Respiration Physiology*, 14, pp. 44–63.
- Eldridge, M. W. *et al.* (1996) 'Pulmonary hemodynamic response to exercise in subjects with prior high-altitude pulmonary edema', *Journal of Applied Physiology*, 81(2), pp. 911–21.
- Faiss, R. *et al.* (2014) 'Responses to exercise in normobaric hypoxia: Comparison of elite and recreational ski mountaineers', *International Journal of Sports Physiology and Performance*, 9(6), pp. 978–984. doi: 10.1123/ijsp.2013-0524.
- Faoro, V. *et al.* (2017) *Pulmonary vascular function and aerobic exercise capacity at moderate altitude*, *Medicine and Science in Sports and Exercise*. doi: 10.1249/MSS.0000000000001320.
- Ferretti, G. y Costa, M. (2003) 'Diversity in and adaptation to breath-hold diving in humans', *Comparative Biochemistry and Physiology*, 136(03), pp. 205–213. doi: 10.1016/S1095-6433(03)00134-X.
- Fitz-Clarke, J. R. (2018) 'Breath-Hold Diving', *Comprehensive Physiology*, 8, pp. 585–630. doi: 10.1002/cphy.c160008.
- Flaherty, J. M., Smoliga, J. M. y Zavorsky, G. S. (2014) 'The effect of increased physical activity on pulmonary diffusing capacity in unfit women', *Experimental Physiology*, 99(3), pp. 562–570. doi: 10.1113/expphysiol.2013.076406.
- Forster, H. V, Haouzi, P. y Dempsey, J. A. (2012) 'Control of Breathing During Exercise', *Comprehensive Physiology*, 2(1), pp. 743–777. doi: 10.1002/cphy.c100045.
- Foster, G. E. y Sheel, A. W. (2005) 'The human diving response, its function, and its control', *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*, 15(1), pp. 3–12. doi: 10.1111/j.1600-0838.2005.00440.x.
- Frey, T. M. *et al.* (1987) 'Diurnal variation of the diffusing capacity of the lung: Is it real?', *American Review of Respiratory Disease*, 136(6), pp. 1381–1384. doi: 10.1164/ajrccm/136.6.1381.
- Fu, Q. y Levine, B. D. (2013) 'Exercise and the autonomic nervous system', in *Handbook of Clinical Neurology*, pp. 147–160. doi: 10.1016/B978-0-444-53491-0.00013-4.
- Graham, B. L. *et al.* (2017) '2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung', *European Respiratory Journal*, 49(1), pp. 1–31. doi: 10.1183/13993003.00016-2016.
- Guleria, J. S. *et al.* (1971) 'Pulmonary diffusing capacity at high altitude', *Journal of Applied Physiology*, 31(4), pp. 536–543.
- Hanel, B. *et al.* (1997) 'Restricted postexercise pulmonary diffusion capacity and central

- blood volume depletion', *Journal of Applied Physiology*, 83(1), pp. 11–17. doi: 10.1152/jappl.1997.83.1.11.
- Hanel, B., Clifford, P. S. y Secher, N. H. (1994) 'Restricted postexercise pulmonary diffusion capacity does not impair maximal transport for O₂', *Journal of Applied Physiology*, 77(5), pp. 2408–2412. doi: 10.1152/jappl.1994.77.5.2408.
- Hanson, W. L. *et al.* (1989) 'Site of recruitment in the pulmonary microcirculation', *Journal of Applied Physiology*, 66(5), pp. 2079–2083. doi: 10.1152/jappl.1989.66.5.2079.
- Harms, C. A. *et al.* (1998) 'Exercise-induced arterial hypoxaemia in healthy young women', *Journal of Physiology*, 507(2), pp. 619–628. doi: 10.1111/j.1469-7793.1998.619bt.x.
- Harms, C. A. y Stager, J. M. (1995) 'Low chemoresponsiveness and inadequate hyperventilation contribute to exercise-induced hypoxemia', *Journal of Applied Physiology*, 79(2), pp. 575–580. doi: 10.1152/jappl.1995.79.2.575.
- Hegewald, M. J. (2009) 'Diffusing capacity', *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*, 37(3), pp. 159–166. doi: 10.1007/s12016-009-8125-2.
- Hohenhaus, E. *et al.* (1995) 'Ventilatory and pulmonary vascular response to hypoxia and susceptibility to high altitude pulmonary oedema', *European Respiratory Journal*, 8(11), pp. 1825–1833. doi: 10.1183/09031936.95.08111825.
- Hohmann, E., Glatt, V. and Tetsworth, K. (2018) 'Swimming induced pulmonary oedema in athletes – a systematic review and best evidence synthesis', *BMC Sports Science, Medicine and Rehabilitation*, 3(10:18), pp. 1–10.
- Hopkins, S. R. *et al.* (1994) 'Pulmonary gas exchange during exercise in athletes I. Ventilation- perfusion mismatch and diffusion limitation', *Journal of Applied Physiology*, 77(2), pp. 912–917. doi: 10.1152/jappl.1994.77.2.912.
- Hopkins, S. R. *et al.* (1997) 'Intense exercise impairs the integrity of the pulmonary blood-gas barrier in elite athletes', *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 155(3), pp. 1090–1094. doi: 10.1164/ajrccm.155.3.9116992.
- Hopkins, S. R. *et al.* (1998) 'Effect of prolonged, heavy exercise on pulmonary gas exchange in athletes', *Journal of Applied Physiology*, 85(4), pp. 1523–32.
- Hopkins, S. R. (2010) 'Point:Counterpoint: Pulmonary edema does/does not occur in human athletes performing heavy sea-level exercise', *Journal of Applied Physiology*, 109(4), pp. 1270–1275. doi: 10.1152/japplphysiol.01353.2009a.
- Hoppeler, H. *et al.* (1990) 'II. Morphological adaptations of human skeletal muscle to chronic hypoxia', *International Journal of Sports Medicine*, 11(SUPPL. 1), pp. 3–9. doi: 10.1055/s-2007-1024846.
- Hsia, C. C. W. (2002) 'Recruitment of lung diffusing capacity', *Chest*, 122(5), pp. 1774–1783. doi: 10.1378/chest.122.5.1774.
- Hsia, C. C. W. *et al.* (2007) 'Residence at 3,800-m altitude for 5 mo in growing dogs enhances lung diffusing capacity for oxygen that persists at least 2.5 years', *Journal of Applied Physiology*, 102(4), pp. 1448–1455. doi: 10.1152/japplphysiol.00971.2006.

- Hsia, C. C. W. *et al.* (2016) 'Lung Structure and the Intrinsic Challenges of Gas Exchange', *Comprehensive Physiology*, 6(2), pp. 827–895. doi: 10.1002/cphy.c150028.
- Hughes, J. M. B. (2008) 'Pulmonary function: the basics', *Medicine*, 36(3), pp. 142–150. doi: 10.1016/j.mpmed.2007.12.006.
- Hughes, J. M. B. y Pride, N. B. (2012) 'Examination of the carbon monoxide diffusing capacity (DLCO) in relation to its KCO and VA components', *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 186(2), pp. 132–139. doi: 10.1164/rccm.201112-2160CI.
- Hull, J. H. y Wilson, M. G. (2018) 'The breathless swimmer: could this be swimming-induced pulmonary edema?', *Sports Medicine - Open*, 4(1), pp. 8–10. doi: 10.1186/s40798-018-0166-8.
- Johns, D. P. *et al.* (2004) 'Decreased lung capillary blood volume post-exercise is compensated by increased membrane diffusing capacity', *European Journal of Applied Physiology*, 93(1–2), pp. 96–101. doi: 10.1007/s00421-004-1170-x.
- Jorgenson, C. C., Coffman, K. E. y Johnson, B. D. (2018) 'Effects of intrathoracic pressure, inhalation time, and breath hold time on lung diffusing capacity', *Respiratory Physiology and Neurobiology*, 258, pp. 69–75. doi: 10.1016/j.physbeh.2017.03.040.
- Kang, M. Y., Katz, I. y Sapoval, B. (2015) 'A new approach to the dynamics of oxygen capture by the human lung', *Respiratory Physiology and Neurobiology*, 205, pp. 109–119. doi: 10.1016/j.resp.2014.11.001.
- Katch, V. L., McArdle, W. D. y Katch, F. I. (2015) *Fisiología del ejercicio. Fundamentos*.
- Koizumi, T. *et al.* (2001) 'Clearance of filtered fluid from the lung during exercise: Role of hyperpnea', *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 163(3 I), pp. 614–618. doi: 10.1164/ajrccm.163.3.2004205.
- Kreuzer, F. y van Lookeren Campagne, P. (1965) 'Resting pulmonary diffusion capacity for CO and O₂ at high altitude.', *Journal of Applied Physiology*, 20(3), pp. 519–524. doi: 10.1152/jappl.1965.20.3.519.
- Kuebler, W. M. (2016) 'Of Deep Waters and Thin Air', *Circulation*, 133(10), pp. 951–953. doi: 10.1161/circulationaha.116.021553.
- Kumar, M. y Thompson, P. D. (2019) 'A literature review of immersion pulmonary edema', *Physician and Sportsmedicine*, 47(2), pp. 148–151. doi: 10.1080/00913847.2018.1546104.
- Lahart, I. M. y Metsios, G. S. (2017) 'Chronic Physiological Effects of Swim Training Interventions in Non-Elite Swimmers: A Systematic Review and Meta-Analysis', *Sports Medicine*, 48(2), pp. 337–359. doi: 10.1007/s40279-017-0805-0.
- Lalande, S. *et al.* (2012) 'Pulmonary vascular distensibility predicts aerobic capacity in healthy individuals', *Journal of Physiology*, 17, pp. 4279–4288. doi: 10.1113/jphysiol.2012.234310.
- Lambrechts, K. *et al.* (2011) 'Ultrasound lung ""comets"" increase after breath-hold diving', *European Journal of Applied Physiology*, 111, pp. 707–713. doi:

10.1007/s00421-010-1697-y.

Leahy, M. G. *et al.* (2019) 'The Mechanics of Breathing during Swimming', *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 51(7), pp. 1467–1476. doi: 10.1249/MSS.0000000000001902.

Lindholm, P. *et al.* (2018) 'From ocean deep to mountain high: Similar computed tomography findings in immersion and high-altitude pulmonary edema', *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 198(8), pp. 1088–1089. doi: 10.1164/rccm.201803-0581IM.

Lindholm, P. y Lundgren, C. E. G. (2009) 'The physiology and pathophysiology of human breath-hold diving', *Journal of Applied Physiology*, 106(1), pp. 284–292. doi: 10.1152/jappphysiol.90991.2008.

Lomax, M. E. y McConnell, A. K. (2003) 'Inspiratory muscle fatigue in swimmers after a single 200 m swim', *Journal of Sports Sciences*, 21(8), pp. 659–664. doi: 10.1080/0264041031000101999.

Luks, A. M. (2015) 'Physiology in Medicine: A physiologic approach to prevention and treatment of acute high-altitude illnesses', *Journal of Applied Physiology*, 118(5), pp. 509–519. doi: 10.1152/jappphysiol.00955.2014.

Lundby, C. y Robach, P. (2016) 'Does "altitude training" increase exercise performance in elite athletes?', *Experimental Physiology*, 101(7), pp. 783–788. doi: 10.1113/EP085579.

Lutz, P. L. y Bentley, T. B. (1985) 'Respiratory Physiology of Diving in the Sea Turtle', *Copeia*, 3, pp. 671–679.

MacIntyre, N. *et al.* (2005) 'Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung', *European Respiratory Journal*, 26(4), pp. 720–735. doi: 10.1183/09031936.05.00034905.

Mairbäurl, H. *et al.* (2019) 'The hen or the egg: Impaired alveolar oxygen diffusion and acute high-altitude illness?', *International Journal of Molecular Sciences*, 20(17), pp. 1–13. doi: 10.3390/ijms20174105.

Manier, G., Moinard, J. y Stoicheff, H. (1993) 'Pulmonary diffusing capacity after maximal exercise', *American Physiological Society*, pp. 2580–2585.

Marabotti, C., Cialoni, D. y Pingitore, A. (2017) 'Environment-induced pulmonary oedema in healthy individuals', *The Lancet Respiratory Medicine*, 5(5), pp. 374–376. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30077-2.

Martínez Ragües, G. (2010) *Utilidad de la distancia recorrida en una prueba de ejercicio incremental como predictor de morbilidad postoperatoria en la resección del cáncer de pulmón. Abordaje multidisciplinar: Cirugía torácica - Anestesiología.*

Martinot, J.-B. *et al.* (2013) 'Lung membrane conductance and capillary volume derived from the NO and CO transfer in high-altitude newcomers', *Journal of Applied Physiology*, 115(2), pp. 157–166. doi: 10.1152/jappphysiol.01455.2012.

Masuda, Y. *et al.* (1981) 'The Ventilatory Responses to Hypoxia and Hypercapnia in the Ama.', *The Japanese Journal of Physiology*, 31(2), pp. 187–197. doi:

10.2170/jjphysiol.31.187.

Mazic, S. *et al.* (2015) 'Respiratory parameters in elite athletes - does sport have an influence?', *Revista Portuguesa de Pneumologia*, 21(4), pp. 192–197. doi: 10.1016/j.rppnen.2014.12.003.

McDonough, P. *et al.* (2006) 'Long-term enhancement of pulmonary gas exchange after high-altitude residence during maturation', *Journal of Applied Physiology*, 100, pp. 474–480. doi: 10.1152/jappphysiol.01069.2005.

McKenzie, D. C. *et al.* (1999) 'The effect of repeat exercise on pulmonary diffusing capacity and EIH in trained athletes', *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 31(1), pp. 99–104. doi: 10.1097/00005768-199901000-00016.

Medarov, B. I., Pavlov, V. A. y Rossoff, L. (2008) 'Diurnal variations in human pulmonary function.', *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 1(3), pp. 267–73.

Michaelchuk, W. W. *et al.* (2019) 'The effect of dopamine on pulmonary diffusing capacity and capillary blood volume responses to exercise in young healthy humans', *Experimental Physiology*. doi: 10.1113/ep088056.

Mickleborough, T. D. *et al.* (2008) 'Pulmonary adaptations to swim and inspiratory muscle training', *European Journal of Applied Physiology*, 103, pp. 635–646. doi: 10.1007/s00421-008-0759-x.

Moon, R. E. *et al.* (2016) 'Swimming-induced pulmonary edema', *Circulation*, 133(10), pp. 988–996. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019464.

Moon, R. E. (2019) 'Immersion pulmonary edema: drowning from the inside', *Undersea & Hyperbaric Medicine*, 46(5), pp. 577–579.

Mountjoy, M. (1999) 'The basics of synchronized swimming and its injuries', *Aquatic Sports Injuries and Rehabilitation*, 18(2), pp. 321–336.

Mutlu, G. M., Koch, W. J. y Factor, P. (2004) 'Alveolar epithelial β 2-adrenergic receptors: Their role in regulation of alveolar active sodium transport', *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 170(12), pp. 1270–1275. doi: 10.1164/rccm.200404-470CP.

Naeije, R. y Chesler, N. (2012) 'Pulmonary circulation at exercise', *Comprehensive Physiology*, 2(1), pp. 711–741. doi: 10.1002/cphy.c100091.

Neder, J. A. *et al.* (2019) 'Incorporating Lung Diffusing Capacity for Carbon Monoxide in Clinical Decision Making in Chest Medicine', *Clinics in Chest Medicine*, 40(2), pp. 285–305. doi: 10.1016/j.ccm.2019.02.005.

Nikolaidis, P. T. y Knechtle, B. (2017) 'The need for systematic diagnosis of exercise-induced respiratory syndromes: the example of swimming-induced pulmonary edema', *The Physician and Sportsmedicine*, 45(4), p. 357. doi: 10.1080/00913847.2017.1369842.

Olfert, I. M. *et al.* (2004) 'Does gender affect human pulmonary gas exchange during exercise?', *Journal of Physiology*, 557(2), pp. 529–541. doi: 10.1113/jphysiol.2003.056887.

- Pellegrino, R. *et al.* (2005) 'Interpretative strategies for lung function tests', *European Respiratory Journal*, 26(5), pp. 948–968. doi: 10.1183/09031936.05.00035205.
- Powell, F. L. y Hopkins, S. R. (2004) 'Comparative Physiology of Lung Complexity: Implications for Gas Exchange', *News in Physiological Sciences*, 19(2), pp. 55–60.
- Richalet, J. P. (1995) 'High altitude pulmonary oedema: Still a place for controversy?', *Thorax*, 50(9), pp. 923–929. doi: 10.1136/thx.50.9.923.
- Richardson, K. J., Kuck, L. y Simmonds, M. J. (2020) 'Beyond oxygen transport: Active role of erythrocytes in the regulation of blood flow', *Journal of Applied Physiology*.
- Roby, F. B., Buono, M. J. y Constable, S. H. (1983) 'Physiological characteristics of champion synchronized swimmers', *Physician and Sportsmedicine*, 11(4), pp. 136–147. doi: 10.1080/00913847.1983.11708514.
- Rodríguez-Zamora, L. *et al.* (2012) 'Physiological responses in relation to performance during competition in elite synchronized swimmers', *PLoS ONE*, 7(11), pp. 1–10. doi: 10.1371/journal.pone.0049098.
- Rosser-Stanford, B. *et al.* (2019) 'Static and dynamic lung volumes in swimmers and their ventilatory response to maximal exercise', *Lung*, 197(1), pp. 15–19. doi: 10.1007/s00408-018-0175-x.
- Sartori, C., Rimoldi, S. F. y Scherrer, U. (2010) 'Lung fluid movements in hypoxia', *Progress in Cardiovascular Diseases*. Elsevier Inc., 52(6), pp. 493–499. doi: 10.1016/j.pcad.2010.02.005.
- Schagatay, E. *et al.* (2000) 'Effects of physical and apnea training on apneic time and the diving response in humans', *European Journal of Applied Physiology*, 82(3), pp. 161–169. doi: 10.1007/s004210050668.
- Schagatay, E., Richardson, M. X. and Lodin-Sundström, A. (2012) 'Size matters: Spleen and lung volumes predict performance in human apneic divers', *Frontiers in Physiology*, 3(173), pp. 1–8. doi: 10.3389/fphys.2012.00173.
- Senn, O. *et al.* (2006) 'Do changes in lung function predict high-altitude pulmonary edema at an early stage?', *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 38(9), pp. 1565–1570. doi: 10.1249/01.mss.0000229102.37359.af.
- Sheel, A. W. *et al.* (1998) 'The time course of pulmonary diffusing capacity for carbon monoxide following short duration high intensity exercise', *Respiration Physiology*, 111(3), pp. 271–281. doi: 10.1016/S0034-5687(98)00004-8.
- Sheel, A. W. y McKenzie, D. C. (2010) 'Counterpoint: Pulmonary edema does not occur in human athletes performing heavy sea-level exercise', *Journal of Applied Physiology*, 109, pp. 1272–1273. doi: 10.1152/jappphysiol.01353.2009a.26.
- Shupak, A. *et al.* (2000) 'Pulmonary oedema induced by strenuous swimming: A field study', *Respiration Physiology*, 121(1), pp. 25–31. doi: 10.1016/S0034-5687(00)00109-2.
- Silverthorn, D. U. (2019) *Fisiología Humana: Un enfoque integrado*.
- Simpson, A. J., Romer, L. M. y Kippelen, P. (2017) 'Exercise-induced dehydration alters

- pulmonary function but does not modify airway responsiveness to dry air in athletes with mild asthma', *Journal of Applied Physiology*, 122(5), pp. 1329–1335. doi: 10.1152/jappphysiol.01114.2016.
- Smith, R. *et al.* (2018) 'Swimming-induced pulmonary edema: current perspectives', *Open Access Journal of Sports Medicine*, 9, pp. 131–137. doi: 10.2147/oajsm.s140028.
- Snyder, E. M. *et al.* (2006) 'Short-term hypoxic exposure at rest and during exercise reduces lung water in healthy humans', *Journal of Applied Physiology*, 101(6), pp. 1623–1632. doi: 10.1152/jappphysiol.00481.2006.
- De Souto Araujo, Z. T. *et al.* (2012) 'Effectiveness of low-intensity aquatic exercise on COPD: A randomized clinical trial', *Respiratory Medicine*, 106(11), pp. 1535–1543. doi: 10.1016/j.rmed.2012.06.022.
- Spencer, S., Dickinson, J. y Forbes, L. (2018) 'Occurrence, Risk Factors, Prognosis and Prevention of Swimming-Induced Pulmonary Oedema: a Systematic Review', *Sports Medicine - Open*, 4(1). doi: 10.1186/s40798-018-0158-8.
- Steinacker, J. M. *et al.* (1998) 'Lung diffusing capacity and exercise in subjects with previous high altitude pulmonary oedema', *European Respiratory Journal*, 11(3), pp. 643–650. doi: 10.1183/09031936.98.11030643.
- Stembridge, M., Ainslie, P. N. y Shave, R. (2016) 'Mechanisms underlying reductions in stroke volume at rest and during exercise at high altitude', *European Journal of Sport Science*, 16(5), pp. 577–584. doi: 10.1080/17461391.2015.1071876.
- Swenson, E. R. y Bärtsch, P. (2012) 'High-Altitude Pulmonary Edema', *Comprehensive Physiology*, 2, pp. 2753–2773. doi: 10.14429/dsj.34.6079.
- Taylor, B. J. *et al.* (2016) 'Pulmonary capillary reserve and exercise capacity at high altitude in healthy humans', *European Journal of Applied Physiology*, 116(2), pp. 427–437. doi: 10.1007/s00421-015-3299-1.
- Taylor, B. J. *et al.* (2017) 'Interstitial lung fluid balance in healthy lowlanders exposed to high-altitude', *Respiratory Physiology and Neurobiology*, 243, pp. 77–85. doi: 10.1016/j.resp.2017.05.010.
- Tedjasaputra, V., Bouwsema, M. M. y Stickland, M. K. (2016) 'Effect of aerobic fitness on capillary blood volume and diffusing membrane capacity responses to exercise', *Journal of Physiology*, 594(15), pp. 4359–4370. doi: 10.1113/JP272037.
- Thomas, R. G. *et al.* (1998) 'Exercise training in chronic hypoxia has no effect on ventilatory muscle function in humans', *Respiration Physiology*, 112(2), pp. 195–202. doi: 10.1016/S0034-5687(98)00017-6.
- Tiller, N. B., Turner, L. A. y Taylor, B. J. (2019) 'Pulmonary and respiratory muscle function in response to 10 marathons in 10 days', *European Journal of Applied Physiology*. Springer Berlin Heidelberg, 119(2), pp. 509–518. doi: 10.1007/s00421-018-4037-2.
- Udyawer, V. *et al.* (2016) 'Coming up for air: thermal dependence of dive behaviours and metabolism in sea snakes', *Journal of Experimental Biology*, 219, pp. 3447–3454. doi: 10.1242/jeb.146571.

- Vaithyanadane, V. *et al.* (2012) 'Pulmonary function test in swimmers and non-swimmers - a comparative study', *International Journal of Biological & Medical Research*, 3(2), pp. 1735–1738.
- Wagner, P. (1987) 'The lungs during exercise', *Physiology*, 2(1), pp. 6–10. doi: 10.1152/physiologyonline.1987.2.1.6.
- Wagner, P. D. *et al.* (1989) 'Mechanism of exercise-induced hypoxemia in horses', *Journal of Applied Physiology*, 66(3), pp. 1227–33.
- Wagner, P. D. *et al.* (1996) 'Effects of altered FI(O₂) on maximum V(O₂) in the horse', *Respiration Physiology*, 105(1–2), pp. 123–134. doi: 10.1016/0034-5687(96)00044-8.
- Wagner, P. D. (2005) 'Why doesn't exercise grow the lungs when other factors do?', *Exercise and Sports Sciences Reviews*, 33(15), pp. 3–8.
- Weibel, E. R. (1970) 'Morphometric estimation of pulmonary diffusion capacity. I Model and method', *Respiration Physiology*, 11, pp. 54–75.
- Weiler-Ravell, D. *et al.* (1995) 'Pulmonary oedema and haemoptysis induced by strenuous swimming', *BMJ*, 5(311), pp. 361–2.
- West, J. B. (1962) 'Diffusing capacity carbon monoxide of the lung for at high altitude', *Journal of Applied Physiology*, 17, pp. 421–426.
- West, J. B. (2000) 'Invited review: Pulmonary capillary stress failure', *Journal of Applied Physiology*, pp. 2483–2489. doi: 10.1152/jappl.2000.89.6.2483.
- West, J. B. (2012) 'High-Altitude Medicine', *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 186(12), pp. 1229–1237. doi: 10.1164/rccm.201207-1323Cl.
- West, J. B. (2013) 'Fragility of pulmonary capillaries', *Journal of Applied Physiology*, 115(1), pp. 1–15. doi: 10.1152/japplphysiol.00229.2013.
- West, J. B. (2015) 'High-altitude medicine', *The Lancet Respiratory Medicine*, 3(1), pp. 12–13. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70238-3.
- West, J. B., Watson, R. R. y Fu, Z. (2007) 'The human lung : did evolution get it wrong ?', *Journal of Applied Physiology*, 29(1), pp. 11–17. doi: 10.1183/09031936.00133306.
- Young, I., Mazzone, R. W. y Wagner, P. D. (1980) 'Identification of functional lung unit in the dog by graded vascular embolization', *Journal of Applied Physiology*, 49(1), pp. 132–141.
- Zavorsky, G. S. *et al.* (2014) 'Interstitial lung edema triggered by marathon running', *Respiratory Physiology and Neurobiology*, 190(1), pp. 137–141. doi: 10.1016/j.resp.2013.10.007.
- Zavorsky, G. S. *et al.* (2017) 'Standardisation and application of the single-breath determination of nitric oxide uptake in the lung', *European Respiratory Journal*, 49(2). doi: 10.1183/13993003.01696-2016.
- Zavorsky, G. S. y Lands, L. C. (2005) 'Lung diffusion capacity for nitric oxide and carbon monoxide is impaired similarly following short-term graded exercise', *Nitric Oxide - Biology and Chemistry*, 12(1), pp. 31–38. doi: 10.1016/j.niox.2004.11.002.

Zavorsky, G. S. y Lee, I. Van Der (2017) 'Can the measurement of pulmonary diffusing capacity for nitric oxide replace the measurement of pulmonary diffusing capacity for carbon monoxide?', *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 241, pp. 9–16. doi: 10.1016/j.resp.2016.11.008.