



MEDICION DEL VOLUMEN DE TEJIDO Y FLUJO CAPILAR PULMONAR MEDIANTE TECNICAS DE DILUCION DE GASES INERTES SOLUBLES

J.A. BARBERA MIR y N. GONZALEZ MANGADO

Servicio de Neumología. Sección de Fisiopatología.
Fundación Jiménez Díaz. Av. Reyes Católicos, 2
(Ciudad Universitaria). 28040 Madrid.

Se revisan las técnicas de medición del volumen de tejido pulmonar y flujo capilar pulmonar mediante la dilución de gases inertes solubles. Partiendo de los trabajos iniciales en que la medición se efectuaba a partir de maniobras de respiración única, últimamente se han desarrollado métodos que utilizan maniobras de reinhalación, más fácilmente realizables, siendo preciso el empleo de espectrómetros de masas de respuesta rápida. Se discuten los resultados obtenidos con los métodos de reinhalación, así como los distintos parámetros influyentes en la medición y las perspectivas de utilización de la técnica.

Arch Bronconeumol 1985; 21:225-233

Measurement of pulmonary tissue and capillary flow by soluble inert gasses dilution

The methods used for the measurement of pulmonary tissue and capillary flow by soluble inert gasses dilution are reviewed.

Recently new techniques have been developed which use reinhalation maneuvers and are easier to use (with the aid of a mass spectrometer for rapid response measurement) than older methods based on single respiration maneuvers.

The results obtained with the reinhalation methods are examined as are different parameters influencing measurement and future perspectives for the technique.

Introducción

En la década de los 50 se desarrollaron importantes estudios que contribuyeron al mejor conocimiento de los mecanismos que regulan la transferencia pulmonar del monóxido de carbono (D_LCO), entre éstos hay que destacar los de Roughton y Forster¹, quienes establecieron que la transferencia del CO depende de dos factores: la membrana alveolocapilar y el volumen capilar pulmonar. Para este grupo de autores resultó evidente que el disponer de información sobre el flujo capilar pulmonar (Q_c) permitiría un mejor conocimiento de los mecanismos que intervienen en la transferencia pulmonar de gases. Desarrollando trabajos previos, consideraron que un método para medir simultáneamente dicho flujo con la D_LCO consistiría en añadir un gas inerte altamente soluble en sangre a la mezcla inhalada. El problema estribaba entonces en hallar el gas ideal para efectuar dicha medición; la solubilidad del mismo debería ser lo suficientemente alta para que los cambios en su concentración alveolar fueran anali-

zables y lo suficientemente baja para evitar que el mismo no se disolviera en los tejidos del espacio muerto anatómico.

En 1959 Cander y Forster² publicaron un trabajo comparando la solubilidad de cinco gases inertes con el fin de determinar su utilidad en la medición del flujo capilar pulmonar. En el seno del mismo encontraron que era posible determinar la fracción de gas que quedaba disuelto en el tejido pulmonar (V_t).

En 1972 Hall et al³ introducen la técnica de reinhalación para el cálculo de dichos parámetros, encontrando menor variabilidad en los resultados. Sackner et al⁴, en 1974, incorporan definitivamente los espectrómetros de masas de respuesta rápida como instrumentos de medición y estandarización el método de «multipuntos forzando el tiempo cero» (MPZF). En 1978 Peterson, Petrini et al^{5,6} introducen el método «end tidal corrigiendo el espacio muerto» (ETDS), que junto con el anterior han sido los más utilizados para la determinación de V_t y Q_c hasta la actualidad.

La utilización de gases inertes inhalados para determinar el flujo pulmonar había sido descrita previamente a principios de siglo. Krogh y Lindhard⁷

Recibido el 21-1-1985 y aceptado el 15-6-1985.



en 1912, emplearon un método basado en la inhalación de óxido nítrico y el análisis de los cambios de concentración en las muestras espiradas para el cálculo del mismo. En 1929 Grollman⁸ describió otro método basado en la reinhalación de acetileno y la determinación simultánea de sus niveles en sangre. En 1934 Starr et al⁹ desarrollaron un método similar al anterior, pero utilizando yoduro etílico. Kim et al¹⁰ en 1966, propusieron una técnica basada en el efecto Haldane, en la que a partir de la PCO₂ arterial antes de una espiración lenta y la descarga de CO₂, determinaban el gasto cardíaco aplicando el principio de Fick. Posteriores modificaciones de dicho método utilizando espectrómetros de masas de respuesta rápida han permitido efectuar el cálculo en una única maniobra respiratoria¹¹. Los estudios comparativos de los resultados obtenidos con esta técnica y los obtenidos mediante métodos invasivos han dado resultados dispares¹²⁻¹⁴. Algunos autores, empleando óxido nítrico¹⁵ y anhídrido carbónico¹⁶ han propuesto métodos de reinhalación para el cálculo del gasto cardíaco, en este último también se incluía la medición del volumen de tejido pulmonar de una forma sofisticada, que posteriormente el mismo autor abandonaría.

De todos modos estas técnicas han sido poco utilizadas en las exploraciones rutinarias, determinándose habitualmente el gasto cardíaco mediante técnicas de dilución de un indicador, térmico o colorimétrico; aunque presentan el inconveniente de ser técnicas invasivas.

No existen antecedentes previos de mediciones del volumen de tejido pulmonar. Un cálculo aproximado consistía en la determinación del volumen de agua extravascular pulmonar (PEWV). Desarrollando el método de dilución de un indicador para el cálculo del gasto cardíaco, Chinard y otros¹⁷⁻¹⁹ idearon un método con doble indicador para el cálculo de PEWV. El método consiste en la inyección simultánea de un indicador insoluble (indocianina verde o albúmina marcada con Tc-99) y otro soluble (agua marcada con tritio u oxígeno-15) en arteria pulmonar, recogiendo muestras posteriores en una arteria sistémica. A partir del producto de las diferencias de tránsito medio de ambos indicadores se calcula el flujo pulmonar y el PEWV. Dicho método tiene el inconveniente de ser perfusión-dependiente e infraestimar el volumen real de agua pulmonar¹⁹.

Bases del cálculo del volumen de tejido (Vt) y flujo capilar (Qc) pulmonar mediante dilución de gases inertes solubles

Como se ha comentado previamente Cander y Forster² desarrollaron su trabajo inicial con la intención de determinar la solubilidad óptima de un gas que fuera utilizable para el cálculo del flujo capilar pulmonar.

Comparando las curvas de desaparición de los gases más solubles en función del tiempo, a partir de varias maniobras de respiración única, con las elaboradas a partir de cálculos teóricos, encontraron que las curvas obtenidas experimentalmente interceptaban el eje de ordenadas a un nivel de concentración inferior al 100 %, que sería el esperable si el gas sólo fuera extraído del espacio alveolar por la sangre. La explicación que dieron a este fenómeno fue la de que el gas soluble se disolvía rápidamente en el parénquima pulmonar; desechando las hipótesis de que el cambio de concentración pudiera deberse a diferencias en los coeficientes de difusión de los distintos gases, o de que existiera un incremento brusco del volumen capilar en los primeros instantes de las maniobras de apnea a capacidad pulmonar total que empleaban.

Esta suposición venía corroborada por el hecho de que el ritmo de desaparición de los gases más solubles observado experimentalmente era más lento que el obtenido al aplicar los supuestos teóricos, hecho que podía explicarse por la existencia de una fracción de gas almacenada en el tejido pulmonar, en equilibrio con el gas alveolar, que no es eliminada por la sangre enlenteciéndose así su desaparición.

El cálculo del flujo capilar es factible si se conoce la caída de concentración del gas soluble entre dos tiempos distintos y se tiene en cuenta su solubilidad en sangre y la fracción que permanece atrapada en el tejido pulmonar.

Para el cálculo del volumen de tejido (Vt) y flujo capilar (Qc) pulmonar se utiliza habitualmente la siguiente metodología²⁰:

1. Inhalación de una mezcla de gases que incluya un gas inerte insoluble (helio, argón o hexafluoruro de azufre) y otro soluble (acetileno, dimetil-éter u óxido nítrico).
2. Obtención de las concentraciones espiradas a tiempos distintos, bien mediante múltiples maniobras de respiración única o una de reinhalación (fig. 1-A).
3. Cálculo logarítmico de cada uno de los puntos de concentración, para la obtención de una función recta (fig. 1-B). Habitualmente las concentraciones se expresan como fracción de la inicial alveolar, calculada a partir de la dilución del gas insoluble.
4. Desarrollo de la recta de regresión de los distintos puntos de concentración (fig. 1-C). Extrapolando ésta es posible hallar el punto de intersección con el eje de ordenadas, que se corresponde con la concentración a tiempo cero.

A partir de los datos obtenidos, es posible el cálculo del volumen de tejido pulmonar (Vt) aplicando la fórmula de Cander y Forster²:

$$Vt = \frac{VA}{at} \left[\frac{100}{\text{Intersección a tiempo cero en } \%} - 1 \right] \frac{760}{PB - 47}$$

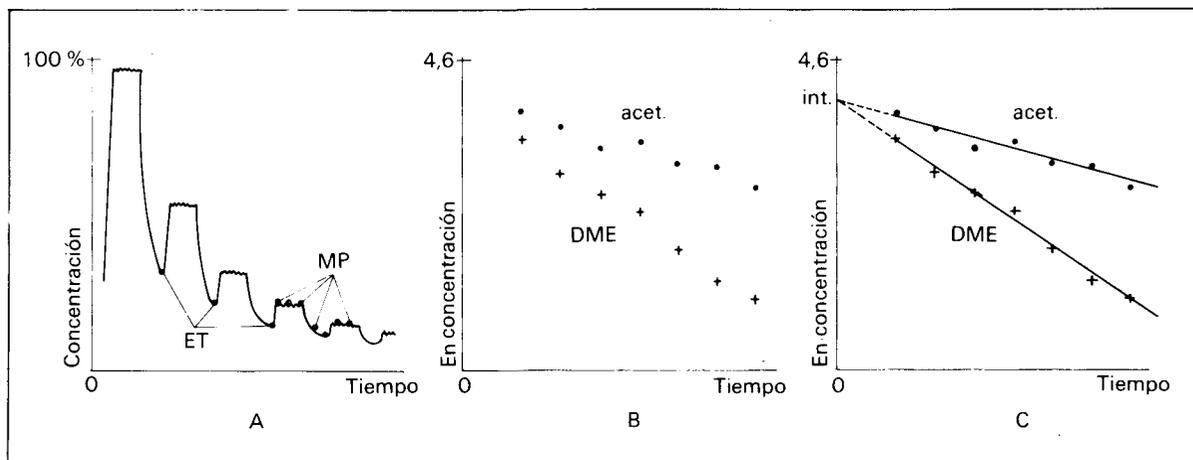


Fig. 1. Esquema del cálculo del volumen de tejido y flujo capilar pulmonar mediante una maniobra de reinhalación. A) Gráfica concentración-tiempo. Los puntos de concentración pueden tomarse por el método «End Tidal» (ET) o multipuntos (MP); B) Gráfica semilogarítmica concentración-tiempo, indicando los puntos de concentración de dos gases inertes solubles: acetileno (acet.) y dimetil-éter (DME); C) Rectas de regresión de los puntos de concentración del gráfico «B». El punto de intersección con el eje de ordenadas (int) representa la concentración inicial a tiempo cero (véase texto).

Donde, V_A = volumen alveolar en ml STPD; αt = solubilidad del gas marcador en tejido pulmonar; P_B = presión barométrica.

Los datos de concentración del gas inerte insoluble, son utilizados para el cálculo del volumen alveolar (V_A):

$$V_A = V_I \left[\frac{F_I}{F_E \text{ eq}} \right] \left[\frac{273}{273 + T} \right] \frac{P_B - P_{H_2O}}{760}$$

Siendo, V_I = volumen del gas inspirado en unidades ATPD; F_I = concentración inspirada del gas en u. ATPD; F_E = concentración espirada del gas tras haber alcanzado el equilibrio en u. ATPS. La segunda parte de la ecuación representa el factor de conversión de unidades ATPS a STPD, para una determinada temperatura (T) del gas en la bolsa de mezclas.

El flujo capilar pulmonar (\dot{Q}_c) se obtiene mediante la siguiente ecuación:

$$\dot{Q}_c = \frac{V_A \cdot 760}{P_B - 47} + \alpha t \cdot V_t \cdot \ln \frac{FA_{t_2}}{FA_{t_1}}$$

Donde, α_B y α_t = coeficientes de solubilidad del gas marcador en sangre y tejido pulmonar, respectivamente. FA_{t_2}/FA_{t_1} , representa la pendiente de la recta y se refiere a las concentraciones de dos puntos consecutivos en el tiempo a lo largo de la parte lineal de la curva de desaparición del gas.

Técnicas de medición

Como se ha indicado anteriormente, se han desarrollado dos tipos de técnicas para el análisis de las concentraciones espiradas de los gases inertes solubles.

A. Técnicas de respiración única

Se basan en la descripción inicial de Cander y Forster². El sujeto tras inhalar la mezcla gaseosa mantiene un tiempo de apnea a capacidad pulmonar total que oscila entre 1,5 y 50 segundos, exhalando posteriormente el gas, que es analizado. La repetición de la maniobra con distintos tiempos de apnea («multiple breath holding») permite la ob-

TABLA I

Valores medios de V_t y \dot{Q}_c en humanos

Autor	Método	N.º individuos	V_t (ml)	DS	c.v.	\dot{Q}_c	DS	c.v.	Referencia
Cander y Forster	SB	5	627			3,34 (IC)			2
Sackner	MPZF	11	412	75	18 %	3,10 (IC)	0,48	15,5 %	4
Farney	MPZF	5	692	238	34 %	5,32 (GC)			22
Friedman	MPZF	8	450	45	10 %	5,21 (GC)	0,21	4,0 %	23
Sackner	MPZF (')	10	562	196	35 %				24
Sackner	MPZF (')	10	461	82	18 %				24
Overland (*)	ETDS (')	14	135**	31	23 %	2,67 (GC)	0,51	22,6 %	25
Overland	ETDS (')	14	67,3**	21	32 %	1,91 (GC)	0,40	20,8 %	25
Petrini	ETDS	7	636	162	25 %	6,61 (GC)	1,69	25,5 %	26

V_t = volumen de tejido pulmonar; \dot{Q}_c = flujo capilar pulmonar; DS = desviación estándar; c.v. = coeficiente de varianza; SB = respiración única; MPZF = multipuntos forzando tiempo cero; ETDS = «end tidal» corrigiendo espacio muerto; IC = índice cardiaco; GC = gasto cardiaco; (') = con acetileno; (') = con dimetil-éter; (*) = pacientes afectados de cardiopatía; ** = valores de V_t/t_{LC} .

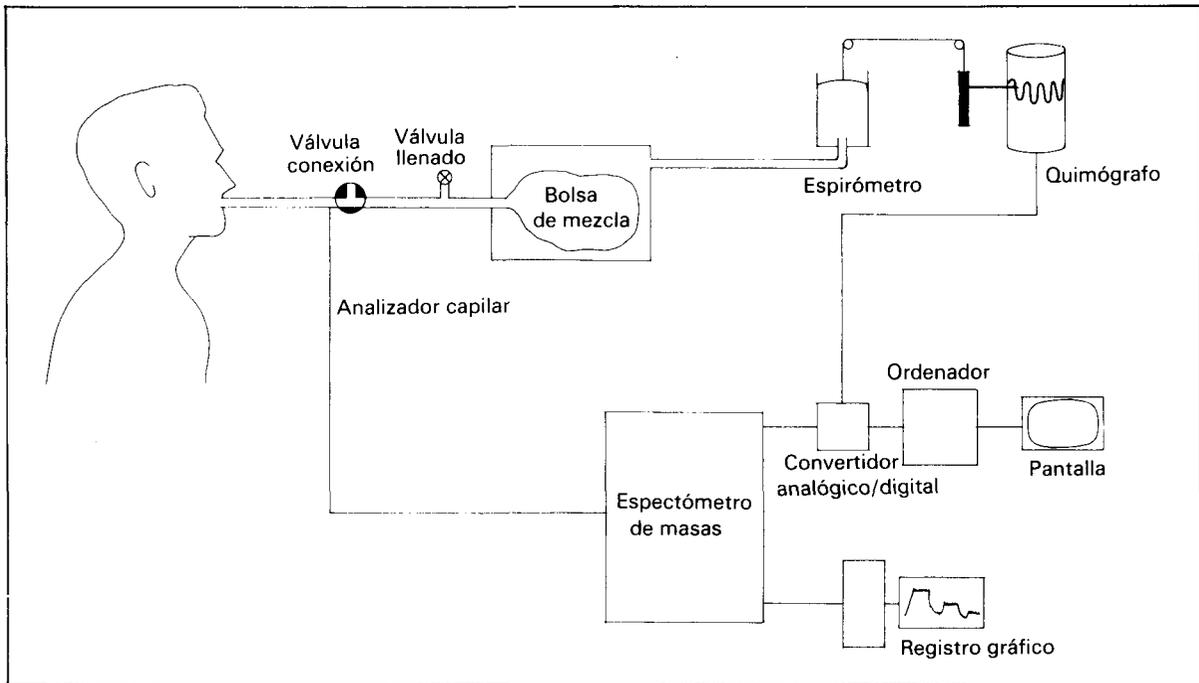
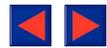


Fig. 2. Esquema del material utilizado para el cálculo del volumen de tejido y flujo capilar pulmonar mediante una maniobra de reinhalación (véase texto).

tención de un número de puntos de concentración suficiente para elaborar la recta de regresión. Un intento de simplificación de esta técnica ha sido realizado por Elkayam et al²¹, en la que el sujeto exhala el gas a un flujo constante de 200 a 500 ml/seg, registrándose las concentraciones con un espectrómetro de masas de respuesta rápida; de esta forma es posible realizar los cálculos de V_t y Q_c con una única maniobra.

B. Técnicas de reinhalación

El esquema del material utilizado en esta técnica se expone en la figura 2. El sujeto reinhala el contenido de la bolsa de mezcla de gases durante un tiempo establecido y a una frecuencia constante. Mediante un espectrómetro de masas de respuesta rápida se registran de forma continua las concentraciones de los gases al inicio del sistema; simultáneamente se registra el volumen circulante. Los datos pueden procesarse manualmente o bien ser integrados en un ordenador mediante un convertidor analógico digital.

TABLA II

Parámetros influyentes en las técnicas de reinhalación

Gases marcadores Determinación del tiempo cero Toma de puntos de concentración Espacio muerto Volumen inspirado Frecuencia de reinhalación Enfermedades pulmonares
--

Dentro de las técnicas de reinhalación se emplean dos métodos de medida:

b.1) Método de multipuntos forzando el tiempo cero (MPZF)

Descrito por Sackner et al en 1975⁴. Se utiliza una mezcla gaseosa a base de helio como gas insoluble, acetileno como gas soluble y un isótopo del monóxido de carbono (CO^{18}). Características propias de esta técnica son la toma de puntos de concentración en todo el ciclo respiratorio —7 puntos/segundo— (fig. 1-A); el rechazo de los primeros ciclos para evitar errores por interferencia del espacio muerto; y la asunción de que el tiempo cero es aquel en que la concentración fraccional alveolar del gas no inerte y difusible (CO^{18}) es del 100 %, calculando dicho tiempo forzando la intersección de la recta de regresión del CO^{18} para dicha concentración.

b.2) Método de End Tidal corrigiendo el espacio muerto (ETDS)

Descrito por Peterson y Petrini en 1978^{5,6}. Utilizan acetileno y dimetil-éter como gases solubles marcadores. Se toman los puntos de concentración término-espírorios —«end tidal»— (fig. 1-A), como representativos de la muestra alveolar. El punto de concentración de la primera espiración se corrige para el espacio muerto del sujeto.

Las técnicas de reinhalación ofrecen varias ventajas sobre las de respiración única:



a) En una única maniobra se obtienen los datos suficientes para el cálculo del V_t y \dot{Q}_c , mientras que en las de respiración única se requieren de dos a cinco maniobras separadas un mínimo de cinco minutos entre sí.

b) Durante la reinhalación el volumen alveolar permanece constante, mientras que en las maniobras de respiración única puede haber variaciones entre una maniobra y otra.

c) El mezclado continuo de los gases durante la reinhalación disminuye los errores debidos a la mala distribución de los mismos.

d) El volumen alveolar se puede medir directamente al llegar a una concentración de equilibrio del gas insoluble.

Las técnicas de respiración única ofrecen la ventaja de:

a) Poder utilizar muestras mayores de gas alveolar que pueden ser medidas por analizadores de respuesta más lenta, de menor coste.

b) Evitar los errores debidos al espacio muerto.

Resultados y reproducibilidad

En la tabla I se citan los valores medios de V_t y \dot{Q}_c , referidos a humanos en condiciones basales, publicados en la literatura, calculados con técnicas de respiración única o de reinhalación.

Considerando los trabajos originales del cálculo del V_t mediante técnicas de reinhalación, la variabilidad del método ETDS es del 8 %⁶, mientras que con el método MPZF se obtiene una variabilidad mayor, del 18 %⁴. En trabajos posteriores realizados por los mismos u otros autores, los coeficientes de varianza obtenidos son similares para ambos métodos. Existen pocos trabajos en los que se comparan en el mismo grupo las dos técnicas de reinhalación. En un estudio realizado en perros, Crapo et al²⁷, compararon ambas técnicas. No se encontraron diferencias significativas en los valores de V_t , mientras que el \dot{Q}_c medido por el método MPZF fue significativamente mayor al medido por ETDS. El coeficiente de varianza intraindividual medio del cálculo del V_t fue de 11,2 % con MPZF y 13,3 % con ETDS. En el cálculo del \dot{Q}_c la variabilidad era de 10,4 % con MPZF y 11,1 % con ETDS, siendo significativas las diferencias al estudiar los datos con el test de la *t* de Student apareadas. Los coeficientes de varianza absolutos disminuyeron al estudiar los datos de forma agrupada. Existía una buena correlación entre los resultados de ambas pruebas, tanto para el V_t ($r = 0,87$), como para el \dot{Q}_c ($r = 0,99$).

En otro estudio con perros a los que se indujo edema pulmonar, Friedman et al²⁸ encontraron menor variabilidad en la medición del V_t analizando sólo los puntos «end tidal» ($cv = 13$ %), que con la técnica de MPZF ($cv = 28$ %).

Parámetros influyentes en las técnicas de reinhalación

En la tabla II se enumeran los distintos factores que pueden influir en los resultados de las mediciones de volumen de tejido y flujo capilar pulmonar efectuados con técnicas de reinhalación.

1. Gases marcadores

Los gases más comúnmente utilizados son el acetileno y el dimetil-éter (DME) y en menor medida el óxido nitroso. El coeficiente de solubilidad de Bunsen para el acetileno es de 0,8 ml/ml/atm, de 9,0 ml/ml/atm para el DME⁶, y de 0,412 ml/ml/atm para el N_2O .

El empleo de DME, gas de gran solubilidad y con una pendiente de caída pronunciada, puede plantear varios problemas:

a) Pequeñas variaciones en su concentración afectan más críticamente la pendiente de caída, pudiendo alterar la medición de \dot{Q}_c ²⁴.

b) Está más afecto por las desigualdades en la ventilación⁶.

c) Su peso molecular (46), similar al del CO_2 (44), puede producir solapamiento de las señales registradas en los espectrómetros de masas, dando lugar a errores de interpretación²⁰.

d) Su solubilidad en tejido pulmonar y sangre está más influenciada por los cambios de temperatura y hematocrito²⁵.

El uso de acetileno puede plantear problemas en la medición de V_t , puesto que variaciones en la concentración afectarán más críticamente el punto de intersección de la recta de regresión, que es más plana, con el eje de ordenadas²⁴. Por otro lado el tener un coeficiente de partición sangre-gas más cercano a la unidad, lo hace preferible para este tipo de estudios²⁹. Otra ventaja accesoria es tener en la medición del espectrómetro una mejor relación señal-ruido cuando los flujos son altos³⁰.

Los valores de V_t suelen ser algo más elevados con el acetileno que con DME, tanto con la técnica MPZF²⁴ como con ETDS²⁵. El valor de \dot{Q}_c también ha sido algo mayor empleando acetileno y la técnica ETDS²⁵. La variabilidad de las determinaciones ha sido similar con ambos gases, o incluso algo menor empleando acetileno²⁴.

2. Determinación del tiempo cero

La determinación del tiempo en el cual el gas marcador alcanza el espacio alveolar, tiempo cero, constituye un parámetro crítico en la medición de V_t , puesto que errores tanto por defecto como por exceso alterarán la medición significativamente.

Algunos autores han realizado aproximaciones simples para la determinación de dicho parámetro, considerando como tiempo cero el del inicio de la maniobra de reinhalación o bien una corrección de tiempo de la misma²⁸. El grupo de Peterson et al⁵,



introducción de la técnica ETDS, calculó inicialmente el tiempo cero de una forma manual a partir de una señal de volumen. Posteriormente Petrini et al²⁶ elaboraron un método computarizado para la determinación de dicho parámetro, a partir también de una señal de volumen, encontrando menor variabilidad en los resultados. En el método MPZF⁴ se considera tiempo cero aquel en el cual un gas insoluble y no-inerte (CO¹⁸) tiene un valor normalizado de uno.

De todos modos no existen trabajos experimentales que, sometiendo otros factores a las mismas condiciones, comparen la influencia en los resultados de los distintos sistemas de corrección.

3. Toma de puntos de concentración

Se han propuesto distintas formas de toma de puntos de concentración-tiempo para elaborar la recta de regresión:

a) En el método MPZF, Sackner et al⁴ toman siete puntos por segundo, a partir del momento en que se ha equilibrado la concentración de helio, de una forma continua, tanto en la pendiente inspiratoria como en la espiratoria (fig. 1-A).

b) En el método ETDS⁵ se toma la concentración de un punto «end tidal», que en el registro de volumen se corresponde con el punto situado, en un valor igual al del espacio muerto, por encima del nivel final de la espiración. Se analizan habitualmente seis puntos «end tidal» (fig. 1-A).

c) Otros autores²⁸ utilizan varios puntos situados en los últimos 0,4 segundos del registro espiratorio.

En general los resultados de Vt medido al tomar las concentraciones en las porciones finales de la curva espiratoria son mayores que los obtenidos al utilizar también la curva inspiratoria. La concentración de gas término-espiratoria es más representativa de la muestra alveolar, evita la contaminación de gas procedente del espacio muerto y el empleo de los puntos «end tidal» simplifica el proceso de cálculo al tener que analizar menos puntos de concentración. De todos modos existe el inconveniente de que en ocasiones es difícil seleccionar un punto específico y de que en la porción distal de la curva espiratoria se refleja la concentración de las zonas con una baja relación ventilación/volumen, cuyas unidades alveolares vacían más lentamente⁵.

Los puntos de concentración deben tomarse durante un corto periodo de tiempo tras la inhalación del gas marcador para evitar la interferencia producida por la recirculación del gas, que se produce a partir de los 20 segundos después de la primera inspiración².

4. Efecto del espacio muerto

Tema ampliamente estudiado por el grupo de Peterson y Petrini^{5,6}. En su primer trabajo señalan

que en la muestra obtenida de la primera espiración se obtiene una concentración proporcionalmente menor del gas marcador por contaminación del espacio muerto, provocando una disminución en la pendiente de la recta de regresión, que dará lugar a una sobreestimación del valor de Vt e infraestimación del valor de Qc.

Para corregir este efecto, Peterson y Petrini han propuesto la siguiente fórmula de corrección del primer punto de concentración «end tidal»:

$$FA^1 \text{ corr} = FA^1 \text{ obs} \frac{VA}{VA - VD \cdot (1 - FA^1 \text{ obs})}$$

Siendo, FA¹ obs = concentración fraccional del gas en el primer «end tidal» observada; VA = volumen alveolar; VD = espacio muerto anatómico.

Recientemente, el mismo equipo de trabajo³¹ ha insistido en un nuevo concepto: el espacio muerto de «rebreathing» (VRD). Dicho espacio representa a aquel situado distalmente al espacio muerto anatómico en el que no se realiza un mezclado gaseoso completo, creándose diferencias longitudinales de concentración que afectan al intercambio gaseoso de una forma similar a la del espacio muerto³². Este mezclado incompleto que aumenta con las desigualdades de ventilación y las frecuencias de reinhalación altas, puede dar lugar a errores de hasta el 25 % en el cálculo de Vt y Qc.

5. Volumen inspirado

Se ha comprobado que al aumentar el volumen alveolar al que se realiza la prueba aumenta el Vt medido^{5,30} y que los cambios en la relación VA/TLC tienen un efecto significativo en la medición de Vt y Qc²⁵. Se proponen varias explicaciones para ello:

a) Distribución irregular del gas cuando los volúmenes inspirados son bajos.

b) Menor penetrabilidad del gas a bajos volúmenes debido a la estratificación alveolar de gases.

c) Cambios en el gasto cardiaco dependientes del volumen pulmonar que afectan la pendiente de la caída de concentración.

d) Estrechamiento de las paredes de la vía aérea, al inspirar grandes volúmenes, permitiendo una mayor penetrabilidad del gas soluble en el tejido circundante.

En los distintos trabajos el volumen inspirado oscila entre 1,2 y 3,5 litros^{4,16,24}. Existen diferencias de metodología debidas al punto de partida para la maniobra de reinhalación, bien sea de volumen residual o de capacidad residual funcional. Se ha discutido la necesidad de que el sujeto vacíe completamente la bolsa de mezclas en cada inspiración²⁹. Existen variaciones en la relación Vt/VA con la edad y el sexo³³. En los sujetos mayores de 40 años, la relación Vt/VA es significativamente mayor que la de los jóvenes. También, al comparar suje-



tos jóvenes, la relación V_t/VA es significativamente mayor en las mujeres.

6. Frecuencia de reinhalación

Existe amplia coincidencia en suponer que la hiperventilación voluntaria producida por la maniobra de reinhalación debería incrementar el gasto cardíaco^{4,5,34,35}. Este fenómeno puede explicarse por el efecto de reclutamiento y distensión de capilares durante la inflación pulmonar. Algunos autores⁴ consideran que mediante la técnica de reinhalación nunca se podrá obtener un gasto cardíaco en condiciones basales. Con frecuencias de reinhalación bajas se consigue un mejor mezclado alveolar de gases³¹, y con frecuencias altas disminuye el margen de error de la medición²⁹. En este sentido es de suma importancia encontrar un nivel de frecuencia óptimo que influya en la menor medida posible el gasto cardíaco y permita obtener un número suficiente de puntos de concentración antes de la recirculación del gas; habitualmente la reinhalación se efectúa a unas 25 respiraciones por minuto.

7. Enfermedades pulmonares

Estudios teóricos realizados⁶ sugieren que el V_t se sobreestima en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica tipo A, debido a la distribución desigual del gas; mientras que en la EPOC tipo B se infraestimaría en menor medida. Otros autores³⁶ no han encontrado diferencias significativas en los resultados obtenidos antes y después de la inducción de broncoconstricción con histamina.

En la insuficiencia ventilatoria restrictiva se infraestima el valor de V_t si existe una fracción importante de tejido en zonas pobremente ventiladas. Las desigualdades de la ventilación pueden producir grandes errores en la estimación de V_t , especialmente con el método ETDS, mientras que la afectación de \dot{Q}_c es mucho menor³⁰.

Interés y aplicabilidad clínicos

Las mediciones efectuadas con la técnica de reinhalación de gases inertes solubles (RGIS) no tienen en la actualidad una aplicación concreta en la práctica clínica, pero los parámetros medidos son útiles para un mejor conocimiento de la función pulmonar.

Tal y como se ha expuesto, los trabajos realizados hasta la actualidad han sido orientados fundamentalmente hacia la experimentación de laboratorio, con muy escasas referencias a la utilidad clínica. De todos modos, del empleo de dicha técnica, se deducen dos aplicaciones clínicas importantes:

a) La posibilidad de determinación incruenta

del gasto cardíaco, cuyas ventajas obvias en el trabajo clínico no vamos a señalar.

b) La cuantificación del contenido de agua pulmonar, tanto en su forma libre (edema pulmonar) o como componente mayoritario de aquellos procesos que cursan con un aumento patológico de la celularidad intraalveolar o intersticial.

Con el fin de establecer la fiabilidad de la técnica, se han desarrollado varios trabajos en los que se han correlacionado las mediciones efectuadas mediante RGIS con las obtenidas con otras técnicas adecuadamente estandarizadas, o bien con los datos anatómicos en aquellos casos que ha sido posible.

Comparación del V_t medido con los hallazgos morfométricos

Los resultados de la correlación del V_t medido mediante RGIS con los estudios efectuados post-mortem son difíciles de evaluar, pues existen diferencias entre las distintas técnicas de manipulación de las piezas anatómicas.

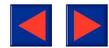
Peterson et al⁵ en un estudio efectuado en perros hallaron un V_t medio, con la técnica ETDS, de 215 ± 51 ml; siendo el peso pulmonar medio post-mortem de 188 ± 40 g. El coeficiente de correlación entre ambos parámetros era $r = 0,92$. Friedman et al²⁸ realizaron determinaciones de V_t con varias técnicas; la correlación con los hallazgos post-mortem fue mayor con el método MPZF ($r = 0,90$) que tomando sólo los puntos «end tidal» ($r = 0,50$).

Crapo et al³⁷ en un estudio más sofisticado en el que dividen los pulmones en un compartimento alveolar y otro no alveolar, encontraron que el V_t medido por RGIS era 40 ml (el 25 %) superior al tejido alveolar más el componente sanguíneo, analizados morfométricamente. Concluyen que con el método de reinhalación se incluye en la medición el volumen de tejido de una fracción importante del compartimento no alveolar.

Correlación del \dot{Q}_c medido por RGIS con las técnicas de dilución

En estudios efectuados en perros se ha encontrado que con el método MPZF⁴ los valores de \dot{Q}_c se situaban en su mayoría en un rango de dispersión inferior al 20 % de los obtenidos con una técnica colorimétrica. Asimismo con el método ETDS⁵ se encontraron valores de \dot{Q}_c que se correspondían en un 96 ± 15 % con el gasto cardíaco obtenido por colorimetría.

En humanos también se ha demostrado una excelente correlación ($r = 0,94$) entre los valores de \dot{Q}_c obtenidos por RGIS y el gasto cardíaco medido por colorimetría³⁸. Asimismo la técnica se ha mostrado sensible para detectar incrementos del \dot{Q}_c de forma correlativa con el nivel de esfuerzo realizado en un grupo de sujetos normales y niños



asmáticos²³. También se han hallado valores de \dot{Q}_c universalmente bajos en una población de pacientes afectos de insuficiencia cardiaca congestiva²⁵.

Si en ulteriores estudios con grupos de población más amplios se confirma la buena correlación entre esta técnica no invasiva y las determinaciones rutinarias, la utilidad clínica de la misma es incuestionable.

Resultados en el edema pulmonar

Las manifestaciones clínicas y radiológicas del edema pulmonar representan una situación avanzada del proceso. Exceptuando las mediciones de la función cardiaca y pulmonar por separado, la única técnica de cuantificación de la severidad del contenido hídrico pulmonar descrita previamente es la de dilución con doble indicador (PEWV)³⁹. De todos modos dicha técnica es laboriosa, poco reproducible e infraestima el valor real de agua pulmonar¹⁹. La determinación del contenido hídrico pulmonar, concepto extendible al de volumen de tejido, mediante dilución de gases inertes solubles, aparece así como un instrumento útil en la evaluación de dichos procesos.

Tanto la determinación de V_t mediante técnicas de respiración única^{39,40} como de RGIS^{5,28,41} se han mostrado útiles en la detección del edema pulmonar inducido experimentalmente en perros, con buenas correlaciones con los pesos pulmonares de los animales que fueron sacrificados. De todos modos esta correlación se pierde cuando el edema pulmonar es severo (peso pulmonar superior al 250 % del teórico), midiendo en este caso el V_t por RGIS sólo el 53 % del valor real de volumen⁵, disparidad que se atribuye a la difícil accesibilidad y mala distribución alveolar del gas.

En un estudio efectuado en humanos, la sobrecarga con 2 litros de solución salina no registró cambios significativos en los valores de V_t , cambios que sí fueron significativos en la medición del volumen capilar y la aparición de signos radiológicos de edema peribroncovascular²².

En un grupo de pacientes afectos de insuficiencia renal crónica se estudiaron los cambios de V_t , mediante una técnica de respiración única, antes y después de una sesión de hemodiálisis, encontrándose un descenso del mismo aunque no estadísticamente significativo⁴². Nosotros hemos efectuado un estudio similar, empleando una técnica de RGIS, en el que sí hemos obtenido cambios significativos (resultados no publicados).

En pacientes afectos de insuficiencia cardiaca congestiva se encontraron valores de V_t elevados, tanto en aquellos que presentaban signos evidentes de edema pulmonar como en aquellos que no los presentaban, indicando que la técnica puede ser más sensible que otros parámetros en la detección del edema pulmonar incipiente²⁵.

Independientemente del interés de la determina-

ción de V_t como método cuantitativo de evaluación del edema pulmonar, resulta verosímil el intento de aplicar la misma en el estudio de aquellos procesos que cursan con un aumento real en el contenido celular. En este sentido queremos señalar que hemos encontrado un valor elevado de V_t en un caso de ceroidosis pulmonar, enfermedad que cursa con acúmulos de histiocitos cargados de ceroide en los espacios alveolares⁴³. En la actualidad está todavía en fase de estudio su aplicabilidad en las neumopatías intersticiales.

AGRADECIMIENTO

A Carles Such Martí por su colaboración en la elaboración del material gráfico.

BIBLIOGRAFIA

1. Roughton FJW, Forster RE. Relative importance of diffusion and chemical reaction rates in determining rate of exchange of gases in the human lung, with special reference to true diffusing capacity of pulmonary membrane and volume of blood in the lung capillaries. *J Appl Physiol* 1957; 11:290-302.
2. Cander L, Forster RE. Determination of pulmonary parenchymal tissue volume and pulmonary capillary blood flow in man. *J Appl Physiol* 1959; 14:541-551.
3. Hall WL, Hyde RW, Borgstedt HH, Kilpper RE. Determination of pulmonary parenchymal tissue volume of the human lung by rebreathing dimethyl ether and acetylene (Abstract). *Federation Proc* 1972; 31:348.
4. Sackner MA, Greenelch D, Heiman MS, Epstein S, Atkins N. Diffusing capacity, membrane diffusing capacity, capillary blood volume, pulmonary tissue volume, and cardiac output measured by a rebreathing technique. *Am Rev Respir Dis* 1975; 111:157-165.
5. Peterson BT, Petrini MF, Hyde RW, Schreiner BF. Pulmonary tissue volume in dogs during pulmonary edema. *J Appl Physiol* 1978; 44:782-795.
6. Petrini MF, Peterson BT, Hyde RW. Lung tissue volume and blood flow by rebreathing: theory. *J Appl Physiol* 1978; 44:795-802.
7. Krogh A, Lindhard J. Measurement of the blood flow through the lungs of man. *Scandinav Arch Physiol* 1912; 27:100-125.
8. Grollman A. Determination of cardiac output of man by use of acetylene. *Am J Physiol* 1929; 88:432-445.
9. Starr I, Donald JS, Margolies A, Shaw R, Collins LH, Gamble CJ. Studies of the heart and circulation on disease; estimation of basal cardiac output, metabolism, heart size and blood pressure in 235 subjects. *J Clin Invest* 1934; 13:561-592.
10. Kim TS, Rahn H, Farhi L. Estimation of true venous and arterial PCO_2 by gas analysis of a single-breath. *J Appl Physiol* 1966; 21:1338-1344.
11. Cerretelli P, Sikand R, Farhi LE. Readjustments in cardiac output and gas exchange during onset of exercise and recovery. *J Appl Physiol* 1966; 21:1345-1350.
12. Chen H, Silverton NP, Hainsworth R. Evaluation of a method for estimating cardiac output from a single breath in humans. *J Appl Physiol* 1982; 53:1034-1038.
13. Gilbert R, Auchincloss JH. Comparison of single breath and indicator-dilution measurement of cardiac output. *J Appl Physiol* 1970; 29:119-122.
14. Hedestale MP, Wranne B, Lenfort CJ. Single breath method of measuring cardiac output, a reevaluation. *J Appl Physiol* 1972; 33:846-848.



15. Zeidifard E, Godfrey S, Davies EE. Estimation of cardiac output by a N₂O rebreathing method in adults and children. *J Appl Physiol* 1976; 41:433-438.
16. Sackner MA, Feisal KA, DuBois AB. Determination of tissue volume and carbon dioxide dissociation slope of the lungs in man. *J Appl Physiol* 1964; 19:374-380.
17. Chinard P, Ems T, Noden MF. Pulmonary extravascular water volumes from transit time and slope data. *J Appl Physiol* 1962; 17:179-183.
18. Cooper JD, McCullough NJ, Lowenstein E. Determination of pulmonary extravascular water using oxygen 15-labeled water. *J Appl Physiol* 1972; 33:842-845.
19. Marshall BE, Teicher RL, Kallus T, Sugerman HJ, Wyche MQ, Tantum KR. Effects of posture and exercise on the pulmonary extravascular water volume in man. *J Appl Physiol* 1971; 31:375-379.
20. González Mangado N. El análisis por espectrometría de masas: principios básicos, métodos e indicaciones clínicas. Curso SEPAR «Difusión e intercambio gaseoso en fisiopatología respiratoria». Fundación Jiménez Díaz, Madrid; noviembre 1984.
21. Elkayam V, Wilson AF, Morrison J et al. Non-invasive measurement of cardiac output by a single-breath constant expiratory technique. *Thorax* 1984; 39:107-113.
22. Farney RJ, Morris AH, Gardner RM, Armstrong JD. Rebreathing pulmonary capillary and tissue volume in normals after saline infusion. *J Appl Physiol* 1977; 43:246-253.
23. Friedman M, Kovitz KL, Miller SD, Marks M, Sackner MA. Hemodynamics in teenagers and asthmatic children during exercise. *J Appl Physiol* 1979; 46:293-297.
24. Sackner MA, Markwell G, Atkins N, Birch SJ, Fernández RJ. Rebreathing techniques for pulmonary capillary blood flow and tissue volume. *J Appl Physiol* 1980; 49:910-915.
25. Overland ES, Gupta RN, Huchon GJ, Murray JF. Measurements of pulmonary tissue volume and blood flow in persons with normal and edematous lungs. *J Appl Physiol* 1981; 51:1375-1383.
26. Petrini MF, Dwyer TM, Phillips MS. A computerized timing algorithm for determination of pulmonary tissue volume. *J Appl Physiol* 1983; 55:258-262.
27. Crapo RO, Morris AH, Gardner RM, Schaap RN. Computation techniques for rebreathing lung tissue volume and pulmonary capillary blood flow. *J Appl Physiol* 1982; 52:1375-1377.
28. Friedman M, Kaufman SH, Wilkins SA. Analysis of rebreathing measurements of pulmonary tissue volume in pulmonary edema. *J Appl Physiol* 1980; 48:66-71.
29. Hook C, Meyer M. Pulmonary blood flow, diffusing capacity and tissue volume by rebreathing: theory. *Respir Physiol* 1982; 48:255-279.
30. Burma GM, Saidel GM. Pulmonary blood flow and tissue volume: model analysis of rebreathing estimation methods. *J Appl Physiol* 1983; 55:205-211.
31. Petrini MF, Peterson BT, Hyde RW, Lam V, Utell MJ, Kallay MC. Uneven gas mixing during rebreathing assessed by simultaneously measuring dead space. *J Appl Physiol* 1982; 53:930-939.
32. Barberà JA. Comportamiento de los gases en la fase gaseosa; mezclado y estratificación, principios básicos. Curso SEPAR «Difusión e intercambio gaseoso en fisiopatología respiratoria». Fundación Jiménez Díaz, Madrid; noviembre 1984.
33. Glauser FL, Wilson AF. Pulmonary parenchymal tissue volume in normal subjects: the effect of age and sex. *Chest* 1977; 72:207-212.
34. González Mangado N, Barberà JA, Vallejo J, Lahoz F. Determinación del volumen de tejido y flujo sanguíneo pulmonar con C₂H₂ y DME (técnica de Petrini). *Arch Bronconeumol* 1984; 20 (supl. 1):15-16.
35. Barberà Mir JA, González Mangado N, Vallejo J, Lahoz F. Determinación del volumen de tejido y flujo sanguíneo pulmonar con C₂H₂ y C¹⁸O (técnica de Sackner). *Arch Bronconeumol* 1984; 20 (supl. 1):15.
36. Reinhart ME, Hughes JR, Kung M, et al. Determination of pulmonary blood flow by the rebreathing technique in airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1979; 120:533-540.
37. Crapo RO, Crapo JD, Morris, AH. Lung tissue and capillary blood volumes by rebreathing and morphometric techniques. *Respir Physiol* 1982; 49:175-186.
38. Triebwasser JH, Burpo RP, Campbell JC, Reardon WC, Johnson RL, Blomqvist G. Noninvasive determination of cardiac output. *Am J Cardiol* 1973; 31:162.
39. Glauser FL, Wilson AF, Hoshiko M, Watanabe M, Davis J. Pulmonary parenchymal tissue (Vt) changes in pulmonary edema. *J Appl Physiol* 1974; 36:648-652.
40. Glauser FL, Wilson AF, Carothers L, Higi J, White D, Davis J. Pulmonary parenchymal tissue volume measurements in graded degrees of pulmonary edema in dogs. *Circ Res* 1975; 36:229-235.
41. Friedman M, Gallo JM, Nichols HP, Bromberg PA. Changes in inert gas rebreathing parameters after ozone exposure in dogs. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128:851-856.
42. Morrison JT, Wilson AF, Vaziri ND, Brunsting L, Davis J. Determination of pulmonary tissue volume, pulmonary capillary blood flow and diffusing capacity of the lung before and after hemodialysis. *Int J Artif Organs* 1980; 3:259-262.
43. Sastre J, Renedo G, González Mangado N et al. Ce-roidosis pulmonar. *Arch Bronconeumol* 1984; 20 (supl. 1): 30-31.