

# DESARROLLO DE UNA NUEVA CONSTANTE DE DIFUSION NO AFECTADA POR CAMBIOS EN EL VOLUMEN ALVEOLAR

N. GONZALEZ MANGADO, J. VALLEJO GALBETE y F. LAHOZ NAVARRO

Sección de Fisiopatología Respiratoria. Servicio de Neumología. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

Se presenta una nueva constante de difusión poco afectada por los cambios del volumen alveolar (Va) en un mismo sujeto, al contrario de lo que ocurre con el Kco. Esta constante relaciona el DLco medido con el Va al que se efectúa la prueba, la constante «Zco» responde a la fórmula:

$$Z_{co} = DL_{co} \text{ medida} \times 100 / DL_{co} Z$$

Siendo  $DL_{co} \cdot Z = DL_{co} \text{ teórica} \times Z$

$$Z = \frac{2 \cdot \sqrt[3]{X^2}}{1 + \sqrt[3]{X^2}}$$

$$X = Va \text{ medido} / TLC \text{ teórica}$$

Se efectúa un estudio en ocho sujetos normales a tres diferentes volúmenes alveolares, comprobándose una menor variación de este parámetro en comparación de la DLco clásica y la Kco.

Se dan los valores de dos aplicaciones en pacientes y una tabla para derivar el factor «Z» en función de «X».

*Arch Bronconeumol 1985; 21:4-8*

## Introducción

La difusión para el monóxido de carbono varía en función del volumen alveolar<sup>1-5</sup> (Va), y lo hace a expensas de variaciones en el factor de membrana, por lo que la variación de la difusión no es de la misma magnitud que la del volumen alveolar. Esto origina una variación en el Kco, que incrementa exponencialmente, cuando el volumen alveolar desciende<sup>6</sup>, por lo que deja de comportarse como constante y resulta difícil valorar este parámetro en sujetos con cambios en el Va, ya sean de origen intra o extraparenquimatoso.

Hemos desarrollado una fórmula que nos permite predecir el cambio de la DLco teórica en función

A new diffusion constant not affected by changes in alveolar volume

A new diffusion constant which in contrast with Kco is but little affected by changes in the alveolar volume (AV) in the same patient. This constant related the DLco measured with the AV of the test; the constant «Zco» expressed as:

$$Z_{co} = DL_{co} \text{ measured} \times 100 / DL_{co} \cdot Z$$

if  $DL_{co} \cdot Z = DL_{co} \text{ theoretically} \times Z$

$$Z = \frac{2 \cdot \sqrt[3]{X^2}}{1 + \sqrt[3]{X^2}}$$

$$X = VA \text{ measured} / TLC \text{ theoretically}$$

In a study including eight healthy individuals tested at three different AV there was less variation in this parameter than in the classical DLco and Kco.

The values for two tests with patients are given as is a table to derive the «Z» and «X» factors.

de la variación de Va, comportándose por lo tanto como una auténtica constante que interrelaciona el DLco y el Va.

## Material y métodos

El desarrollo teórico parte de las siguientes premisas: a) la variación del Va no afecta significativamente al volumen capilar pulmonar (Vc)<sup>1-6</sup>; b) la variación del Dm es proporcional al cambio del área de superficie de intercambio, y éste a su vez depende del cambio de volumen<sup>6,7</sup>; c) el pulmón se expande y encoge como una esfera<sup>6,8</sup>; d) el grosor de la membrana no varía significativamente como para influir en la DLco<sup>6,7</sup>. En base a éstos datos hemos desarrollado una fórmula que permite corregir la difusión teórica en función de los cambios del volumen alveolar.

Posteriormente hemos efectuado 24 tests de difusión para el CO, con el método de la respiración única (SB) en ocho sujetos normales, a diferentes volúmenes alveolares, en posición de sentado y según el método previamente empleado<sup>5</sup>. Hemos valora-

Recibido el 5-3-1984 y aceptado el 15-9-1984.



TABLA I

Resultados de los diferentes parámetros en 8 sujetos normales y a diferentes volúmenes alveolares

	Va ml	DLco m/mmHg	DLco %	Kco	Kco %	X	Z	DLco-Z	Zco
S-1	7050	39	105,4	5,53	101,5	0,94	0,9794	36,2	107,6
	5134	33,1	89	6,45	118,4	0,684	0,8743	32,3	102,3
	3580	27,8	75	7,8	143,1	0,477	0,7583	28,1	99,1
S-2	4983	27,5	98	5,5	98,2	0,958	0,9858	27,6	99,6
	3568	24	86	6,7	119,6	0,686	0,8751	24,5	97,9
	2763	24,1	86	8,8	158,4	0,524	0,7877	22,1	109,3
S-3	4867	27	106	5,6	101,9	0,993	0,9977	25,4	106,1
	3292	21,3	84	6,5	118,9	0,672	0,8681	22,1	96,3
	2616	19	75	7,3	133,4	0,534	0,7938	20,2	94
S-4	6288	34,7	113	5,5	105,14	1,03	1,01	31	111,9
	5363	29,8	97	5,6	106,1	0,879	0,9582	29,4	101,5
	3439	28	91	8,14	155	0,564	0,8112	24,9	112,4
S-5	8145	40	110	4,91	91,8	1,09	1,03	37,3	107,3
	5803	35,9	99	6,2	115,5	0,779	0,8757	31,7	113,2
	3243	31,4	87	9,7	181,3	0,435	0,7296	26,4	118,8
S-6	5536	23,9	90	4,3	80,9	1,05	1,016	27,1	88,4
	4395	23,1	87	5,3	98,5	0,832	0,9389	25,1	92,3
	2990	20,8	78	6,9	129,9	0,566	0,8127	21,7	95,7
S-7	4795	28,9	107	6,1	107,9	1,02	1,007	27,2	106,6
	3801	23,5	87	6,2	110,4	0,808	0,9293	25,1	93,6
	2385	22	81	9,2	164,6	0,507	0,7777	21	104,6
S-8	6814	35,5	104,5	5,2	95,8	1,005	1,002	34,1	104,3
	4287	26,3	77	6,1	111,9	0,632	0,8483	28,8	91,3
	2252	22,4	66	9,9	182,7	0,332	0,6483	22	101,7
Media			90,79		122,12				102,24
DS			12,54		28,25				7,91
C. Varianza %			13,81		23,13				7,74

Abreviaturas: X = Va medida/CPT teórica; Z =  $2\sqrt[3]{X^2/(1 + \sqrt[3]{X^2})}$ ; DLco-Z = DLco prevista en función de Z; Zco = la relación entre el DLco medido y la DLco-Z.

do las variaciones porcentuales del DLco, Kco y DLco corregida para el Va (Zco) según nuestro método.

Se ha aplicado esta constante en dos pacientes, dados como ejemplo.

## Resultados

El desarrollo completo de la fórmula figura en el anexo. La fórmula simplificada resultante es:

$$Zco = DLco \text{ medida} \times 100/DLco-Z$$

Siendo

$$DLco-Z = \text{teórica} \times Z$$

$$Zn = \frac{2 \cdot \sqrt[3]{X^2}}{1 + \sqrt[3]{X^2}}$$

$$X = Va \text{ medido}/TLC \text{ teórica}$$

Los resultados de las pruebas efectuadas en normales se muestran en la tabla I. Puede observarse que al disminuir los volúmenes alveolares, la difusión tiende a descender y el Kco a incrementar. Los coeficientes de varianza para estos dos parámetros han sido del 13,81 y 23,13 % respectivamente. Sin embargo, el Zco sólo mostró un valor del 7,74 %, con un valor medio muy ajustado al ideal

(102,24 %) en contraposición del valor medio del Kco (122,12 %).

La aplicación práctica queda representada en dos casos. El primero se trata de una mujer portadora de una fibrosis pulmonar idiopática de predominio mural, comprobada por biopsia. En la tabla II pueden observarse los coeficientes de varianza de los diversos parámetros, siendo sensiblemente más bajo para el Zco.

El siguiente caso corresponde a una mujer joven con lupus eritematoso y hemorragias pulmonares recidivantes. La primera se manifestó como un infiltrado mixto cinco días antes de la primera exploración funcional, sin hemoptisis y comprobada el 29-3-83 por broncoscopia y biopsia transbronquial. Después de una fase de remisión con aclaramiento del patrón alveolar, presentó una recaída que se manifestó el día 15-4-83 con hemoptisis masiva. El estudio funcional muestra variaciones evolutivas discretas en la DLco y más acentuadas con el Kco. No obstante, y aunque las variaciones son sugestivas de sangrado intraalveolar, los cambios en el volumen alveolar hacen difícil valorar exactamente estos parámetros, salvo que se recurra a una gráfica exponencial<sup>6</sup>. Sin embargo, el Zco, cuyo valor ya está corregido para el Va, muestra unas



**TABLA II**  
**Fibrosis intersticial difusa de predominio mural**

	Va	DLco %	Zco	Kco %
	2645	58	66	81,9
	1924	47	61	90,4
	1253	40	65	97,3
Media	2030,7	48,3	64	89,9
DS	568,6	9,1	2,64	7,7
C. Var. %	28	18,8	4,1	8,6

marcadas variaciones, presentando un valor bajo en el período de remisión como expresión de la lesión pulmonar lúpica y claros incrementos coincidiendo con los infiltrados alveolares.

**Discusión**

Dada la evidencia del menor coeficiente de varianza de la constante que proponemos frente a la DLco y Kco, creemos que es útil su aplicación rutinaria, que nos permitirá valorar con más precisión los cambios que se producen derivados de las variaciones del Va, sobre todo en las siguientes situaciones:

a. Cambios en el Va debidos a causas extraparenquimatosas: falta de colaboración, simulación de enfermedad, afectación de la pared torácica, alteraciones neuromusculares, etc.

b. Para comparar las técnicas de medición de la difusión que se efectúan a diferente Va: estado estable y reinhalación.

También creemos que puede ser útil en el seguimiento evolutivo de las diversas neumopatías intersticiales difusas.

Tenemos que hacer la observación de que existen diferentes patologías, que además de producir una disminución del volumen alveolar pueden originar un aumento del volumen capilar real o aparente por unidad de volumen alveolar (hemorragias intraalveolares, neumectomías, neumotórax completo, etc.), que pueden ser valoradas con esta constante de un modo más exacto al eliminar un factor de variación.

Esta constante se aplica a esas variaciones inducidas por cambios en el volumen alveolar y que pueden afectar a la reproducibilidad de la técnica.

Quedan por efectuar estudios en diferentes patologías, así como valorar su sensibilidad. No obstante, como el valor es el de la misma difusión al que se ha eliminado uno de los factores importantes de variabilidad, es de esperar que mejore su especificidad, sobre todo eliminando aquellos valores bajos debidos a disminuciones en el volumen alveolar.

Por último su utilización puede hacerse, ya sea por medio de la fórmula incluyéndola en el programa de cálculo del procesador, o con la tabla que adjuntamos (tabla IV).

**Agradecimiento**

Agradecemos la asistencia técnica de Isabel Pérez García, M.<sup>a</sup> Jesús Bacedas García y Manuela Martín García.

**Anexo**

*I. Relaciones en los cambios producidos en una esfera*

Si consideramos una esfera que cambia de volumen y «X» es el factor de cambio del volumen ( $X = V'/V$ ), aplicando las fórmulas habituales del área y volumen de una esfera tendremos:

El factor de cambio del radio será =  $\sqrt[3]{X}$ .

Y el factor del cambio de las áreas de la esfera:

$$\frac{A'}{A} = \frac{4 \cdot \pi \cdot r^2 \cdot \sqrt[3]{X^2}}{4 \cdot \pi \cdot r^2} = \sqrt[3]{X^2}$$

Es decir, el factor de cambio del área de una esfera que varía su volumen es igual a la raíz cúbica del cuadrado del factor del cambio del volumen.

*II. Desarrollo teórico del factor de corrección de la difusión*

La fórmula de Roughton y Forster sobre la relación de la difusión y sus componentes es:

$$\frac{1}{DLco} = \frac{1}{Dm} + \frac{1}{\theta \cdot Vc} \quad (1)$$

Si se producen cambios en el volumen alveolar, éstos afectarán a la difusión en función de los cam-

**TABLA III**  
**Valores derivados del test de difusión en una mujer joven con lupus eritematoso diseminado y hemorragias pulmonares recidivantes**

	Va ml	DLco medida	DLco %	DLco-HB %	Kco medida	Kco %	Kco-Hb %	Zco-Hb
28-3-83	1740	12,2	50,4	56,2	7,01	119,8	133,8	80
7-4-83	2315	10,1	41,7	50	4,36	74,5	82	58
14-4-83	1977	14,2	58,7	72	7,18	122,7	151	97,4

El subfijo —Hb— significa que el valor ha sido corregido para el nivel real de hemoglobina en sangre.



**TABLA IV**  
Valor del factor de corrección Z en función del valor de X (Va/TLC teórica)

Valor de «X»	Valor de «Z»
1,25	1,074
1,2	1,061
1,15	1,047
1,1	1,032
1,05	1,016
1	1
0,95	0,983
0,9	0,965
0,85	0,946
0,8	0,926
0,75	0,904
0,7	0,882
0,65	0,857
0,6	0,831
0,55	0,803
0,5	0,773
0,45	0,74
0,4	0,704
0,35	0,664
0,3	0,619
0,25	0,568

DLco-Z = DLco (teórica) × Z; Zco = DLco (medida) × 100/DLco-Z

**TABLA V**  
Errores inducidos en el valor de la DLco, para un Va del 50 % del valor teórico máximo y un valor «y» estimado de 1

	ERRORES DE EN EL TEORICO		
	Z real	Sin corrección	Con corrección estimada
Si «y» real = 0,7	0,805	24,2 %	-3,9 %
Si «y» real = 1,4	0,745	34,2 %	3,7 %

El error se refiere al valor porcentual de variación sobre el valor real.

bios del Dm, ya que el Vc no varía significativamente<sup>1-6</sup> y la nueva difusión será:

$$\frac{1}{DL'co} = \frac{1}{Dm'} + \frac{1}{\theta \cdot Vc} \quad (2)$$

Si relacionamos las fórmulas 1 y 2 y sustituimos Dm' por  $Dm \cdot \sqrt[3]{X^2}$ , ya que el factor de membrana cambia en función del área y éste a su vez está relacionado con el factor de cambio del volumen (X), tendremos:

$$\frac{1/DLco}{1/DL'co} = \frac{1/Dm + 1/\theta \cdot Vc}{1/(Dm \cdot \sqrt[3]{X^2}) + 1/\theta \cdot Vc} \quad (3)$$

Si consideramos «Z» el factor de cambio de la difusión y por lo tanto  $Z = DL'co/DLco$  y hacemos  $y = \theta \cdot Vc/Dm$ , al sustituir estos factores en la fórmula anterior, desarrollarla y simplificarla tendremos:

$$Z = \frac{(y + 1) \cdot \sqrt[3]{X^2}}{y + \sqrt[3]{X^2}}$$

Esta es la fórmula final. Siempre que X sea 1, para cualquier valor de «y» el factor de corrección de la difusión «Z» será de uno.

Esta fórmula plantea el inconveniente de necesitar el valor «y», que es la relación entre el volumen capilar y el factor de membrana, a aire ambiental y capacidad pulmonar total.

Para simplificar esta fórmula podemos hacer una estimación de este valor. Los datos existentes en la literatura médica varían desde el 0,8 de Lipscomb al 1,37 de Hamer. Nuestros propios valores dieron un valor medio de 0,988<sup>5</sup>. Por lo tanto si consideramos el valor de «y» como de 1, la fórmula se simplifica a:

$$Z = \frac{2 \cdot \sqrt[3]{X^2}}{1 + \sqrt[3]{X^2}}$$

La constante Zco que proponemos se define como:

$$Zco = DLco\text{-teórica} \cdot Z$$

Siendo:

Z como acaba de definirse

$$X = V'/V = Va'/Va$$

DLco-teórica la correspondiente a las tablas en función del sexo, edad y talla.

Como el volumen alveolar máximo teórico (Va) es poco práctico se sustituye por la capacidad pulmonar total teórica (TLC o CPT) que en sujetos normales es prácticamente igual, con lo que el factor «X» queda definido como:

$$X = Va/TLC \text{ teórica.}$$

Siendo Va aquí el valor del volumen alveolar al que se efectúa la prueba de difusión.

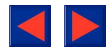
### III. Error por la estimación del valor «y»

En la tabla V queda reflejado el error para los valores teóricos de la difusión sin efectuar ninguna corrección o con la corrección estimada para «y» = 1, en el caso de que este valor real sea de 0,7 o de 1,4 que corresponden a los valores extremos en la población normal.

Puede observarse que el error por la estimación es pequeño, sin embargo, el valor sin corregir sobrestima marcadamente el valor teórico.

### IV. Símbolos

- X = Factor de cambio del volumen.
- A = Área de una esfera.
- r = Radio de la esfera.
- DLco = Difusión para el monóxido de carbono.
- Dm = Factor o componente de membrana de la difusión.
- Vc = Volumen capilar pulmonar.
- Z = Factor de cambio de la difusión al cambiar el volumen alveolar.



$V_a$  = Volumen alveolar.  
 $Z_{CO}$  = Constante de difusión en función de «Z».  
 $\theta$  = tasa de combinación del «CO» con la hemoglobina.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Cadigan JB, Marks A, Ellicott MF, Jones RH, Gaensler EA. An analysis of factors affecting the measurement of pulmonary diffusing capacity by the single breath method. *J Clin Invest* 1961; 40:1495.
2. Gurtner GH, Fowler WS. Interrelationship of factors affecting pulmonary diffusing capacity. *J Appl Physiol* 1971; 30:619.
3. Miller JM, Johnson RL. Effect of lung inflation on pulmonary diffusing capacity at rest and exercise. *J Clin Invest* 1966; 45:493.
4. Hamer NAJ. Variations in the components of the diffusing capacity as the lung expands. *Clin Sci* 1963; 24:275.
5. González Mangado N, Lahoz Navarro F. Factores que afectan al factor de transferencia para el CO en el pulmón con especial referencia a cambios en el volumen alveolar. *Arch Bronconeumol* 1982; 3:152-155.
6. Lipscomb DJ, Patel K, Hughes JMB. Interpretation of increases in the transfer coefficient for carbon monoxide (TLco/ $V_a$  or Kco). *Thorax* 1978; 33:728.
7. Gil J, Weibel ER. Morphological study of pressure-volume hysteresis in rat lungs fixed by vascular perfusion. *Respiration Physiology* 1972; 15:190.
8. Klingele TG, Staub WC. Alveolar shape changes with volume in isolated air-filled lobes of cat lung. *J Appl Physiol* 1970; 28:411.