

## Empleo de xenón 133 para el estudio de la función pulmonar mediante una técnica de respiración espontánea

Doctores R. Peset, H. Beekhuis, H. Holloway, G. J. Tammeling y M. G. Woldring

### INTRODUCCION

El modelo más simple que puede hacerse del pulmón es considerarlo un órgano donde el aire atmosférico se pone en contacto con la sangre venosa, realizándose el intercambio gaseoso. Este intercambio gaseoso puede afectarse en caso de enfermedad pulmonar.

La cantidad de aire (ventilación) y la cantidad de sangre (perfusión) que toman parte en este intercambio solamente han podido ser medidas de forma indirecta en el pasado. La introducción de isótopos radiactivos, particularmente de isótopos gaseosos, ha hecho posible una medida más directa de ambos. La medida de la ventilación y de la perfusión ha adquirido gran importancia en los últimos tiempos, puesto que hoy día se considera que la alteración del cociente ventilación-perfusión es la causa más frecuente de la hipoxemia presente en los enfermos pulmonares.

Los isótopos radiactivos gaseosos fueron introducidos hace ya algunos años para el estudio de la función pulmonar. La primera referencia que hemos podido recoger es la de Underwood y Díaz (1), que, en 1941, emplearon la curva de lavado de radón inyectado intravenosamente en perros para

medir la ventilación. Sin embargo, no es hasta 1955, año en que Knipping y colaboradores (2) emplearon xenón 133 para medir la ventilación en seres humanos, cuando empieza a generalizarse el empleo de isótopos radiactivos gaseosos para el estudio de la función pulmonar.

Varios isótopos gaseosos pueden emplearse en fisiopatología respiratoria. El xenón 133 es el que más popularidad ha alcanzado, pues su vida media de 5,27 días permite su empleo en lugares muy apartados del sitio de producción. Otros isótopos gaseosos (oxígeno 15, nitrógeno 13, carbono 11 combinado con oxígeno) sólo pueden emplearse cerca del sitio de producción, pues su vida media es corta, de unos minutos (West) (3).

### MÉTODOS Y APARATAJE

Diferentes métodos han sido descritos para medir el cociente ventilación-perfusión mediante el empleo de xenón 133. Esencialmente, estos métodos pueden reducirse a tres:

a) Método de *breath holding* (apnea), en el que el sujeto realiza una apnea después de una inspiración máxima, durante la cual se inyecta el xenón, o realiza una

inspiración máxima seguida de apnea, de un espirómetro conteniendo el mismo isótopo (Ball y colaboradores) (4).

b) Método de *steadystate*, en el que el xenón, diluido en suero fisiológico, se inyecta intravenosamente hasta alcanzar un equilibrio entre el isótopo perfundido y el eliminado mediante la ventilación (Anthonisen y colaboradores) (5).

c) Método de respiración espontánea, en el que la perfusión se mide inyectando el xenón, diluido en suero fisiológico, mientras el sujeto respira espontáneamente, y la ventilación, equilibrando al sujeto con un espirómetro conteniendo el isótopo en forma gaseosa, igualmente durante la respiración espontánea (Miörner) (6).

Puesto que nosotros pensábamos medir el cociente ventilación-perfusión no sólo para el trabajo de rutina, sino también para la investigación clínica e incluso para el trasplante experimental de pulmón, decidimos emplear un método sencillo, rápido, sin apnea y para el que no fuera necesario un complicado aparataje de función pulmonar. Por ello decidimos emplear un método de respiración espontánea con un circuito cerrado, formado por un espirómetro en el que se añadía el xenón en forma de gas.

Nuestro aparataje electrónico estaba constituido por cuatro detectores situados posteriormente contra la espalda del paciente. El cristal de cada detector tenía un diámetro y un grosor de cinco centímetros y recibía la radiación a través de un colimador de 20 centímetros de longitud y un diámetro máximo de 10 centímetros. Durante la investigación, la radiactividad recogida por los detectores se almacenaba en una memoria electrónica de 400 puntos, 100 para cada detector. La información digital almacenada era empleada después para su análisis matemático. Los datos recogidos durante la prueba podían ser controlados directamente al acabar ésta mediante un osciloscopio y ser impresos en forma digital o analógica, así como registrados en cinta perforada para su cálculo mediante un computador. Durante la prueba, la radiactividad presente podía ser registrada en forma analógica en un registrador de dos canales.

Los detectores estaban situados de tal forma que los pulmones se encontraban

divididos en cuatro campos: izquierdo superior (detector A) e inferior (B), y derecho superior (C) e inferior (D). La colocación era posible mediante una silla especialmente construida, que permitía situar los dos detectores superiores a nivel de la apófisis posterior de la séptima vértebra cervical. De esta forma, los dos detectores inferiores se encontraban a unos 23 centímetros de los vértices pulmonares.

## Ventilación

La determinación de la ventilación duraba unos diez minutos. El paciente, sentado en la silla, con la espalda apoyada contra los detectores, era conectado al circuito cerrado, que contiene unos diez litros de aire enriquecido con oxígeno, y en que se había inyectado la cantidad suficiente de xenón en forma gaseosa para conseguir una concentración de unos 0,5 mCi/l. Al principio de la prueba, y durante un minuto, el paciente respira aire atmosférico, mientras se registra la radiactividad presente en el paciente y en la habitación. Al cabo de este tiempo, el paciente es conectado al circuito cerrado, y durante cinco minutos y medio se establece un equilibrio entre ambos. Entonces, el paciente es conectado de nuevo a la atmósfera, lavando sus pulmones. Este tiempo de cinco minutos y medio es suficiente en normales para alcanzar un equilibrio entre los pulmones y el circuito cerrado.

Como medida de la ventilación empleamos la velocidad con que se establece el equilibrio entre ambos, velocidad que viene dada por  $k$  en la ecuación exponencial

$$N_{(t)} = N_{\infty} (1 - e^{-kt})$$

Que, de acuerdo con Kety (7) y Wagner y colaboradores (8), describe dicho equilibrio, y en la que  $N_{(t)}$  representa la radiactividad al cabo de un tiempo  $t$  y  $N_{\infty}$  es la radiactividad alcanzada una vez se consigue el equilibrio.

$k$  es calculada por medio de un computador que, empleando el método de los cuadrados mínimos, traza la curva que mejor se ajusta a los puntos obtenidos experimentalmente.

En el modelo teórico descrito por Kety en 1951 sobre el intercambio de gases inertes a nivel del pulmón y de los tejidos,  $k$  representa la ventilación alveolar dividida por el volumen alveolar, y sus unidades son (l/min.)<sup>1</sup>, es decir,  $\text{min}^{-1}$ .

### Perfusión

Para la medida de la perfusión se inyectan 1 mCi de xenón 133 disuelto en suero fisiológico en una de las venas de la flexura del antebrazo. La prueba dura dos minutos y se realiza de manera semejante a la de ventilación, pero el paciente respira todo el tiempo en el circuito abierto, empleando para la última parte de la prueba de la ventilación el lavado de sus pulmones. De esta forma, el paciente inspira aire atmosférico y expira en un saco de Douglas, para recoger así el xenón espirado y evitar la contaminación de la habitación.

De manera semejante a la prueba de la ventilación, los 10 primeros puntos de la memoria, es decir, 0,2 minutos en este caso, puesto que la prueba sólo dura dos, se mide la radiactividad presente en el paciente y en la habitación. Al cabo de este tiempo se inyecta el xenón lo más rápidamente posible. A partir de este momento, los detectores registran un aumento muy

rápido de la radiactividad en los pulmones, debido a la llegada, mediante la perfusión del xenón y el lavado consiguiente, de la radiactividad almacenada en los alveolos mediante la perfusión, que es también una exponencial.

El índice de perfusión se calcula expresando la altura del pico de la curva como porcentaje de la suma de los picos de las cuatro curvas obtenidas en los cuatro campos pulmonares. Se ha de introducir, sin embargo, una corrección, por el distinto volumen pulmonar "visto" por los detectores. Se mide el índice de volumen a partir de la altura de la curva exponencial obtenida durante el equilibrio en la prueba de la ventilación ( $N_{\infty}$  de la ecuación 1), y esta altura se expresa de manera semejante como porcentaje de la suma de las alturas de las cuatro curvas obtenidas. El índice de perfusión, dividido por el índice de volumen, nos da el índice de perfusión por unidad de volumen, que es comparable a  $k$ , ya que ambos se expresan por unidad de volumen.

Dividiendo el índice de ventilación por el de perfusión se obtiene el cociente de ventilación-perfusión, ya que el índice de volumen desaparece al encontrarse en ambos numerador y denominador.

La figura 1 resume la manera de obtener los índices de ventilación, volumen y perfu-

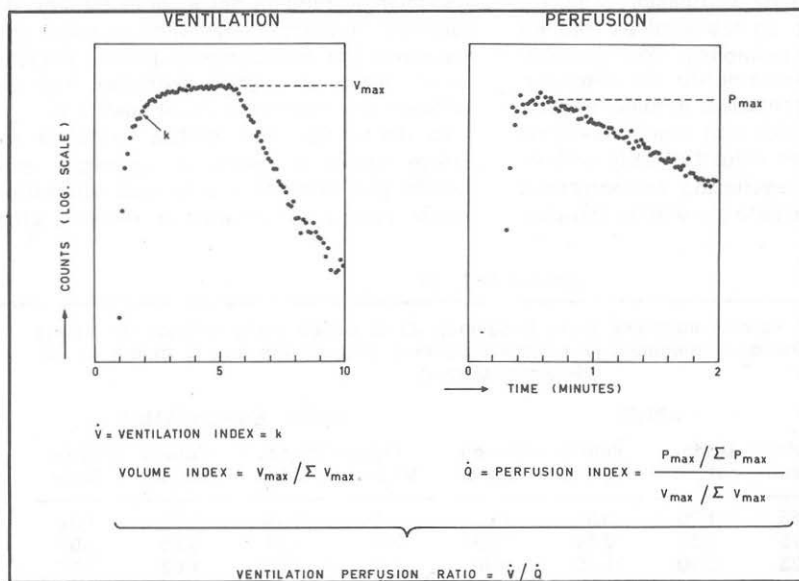


Figura 1.—Ejemplo de una prueba de ventilación y perfusión registrada por un detector. Los datos han sido llevados a papel semilogarítmico. Al pie de la figura se resume el cálculo de los diferentes índices. En este caso particular, el valor de  $k$  es  $1,33 \pm 0,04 \text{ min}^{-1}$  (0,04 es la desviación estándar, que es calculada también por el computador).

CUADRO I

Valores normales de los índices de ventilación, perfusión y del cociente de ventilación-perfusión en siete sujetos normales (los valores representan la media $\pm$ 1 desviación estándar)			
	$\dot{V}_A$	$\dot{Q}$	$\dot{V}_A/\dot{Q}$
Pulmón izquierdo: Campo superior ... ..	1,43 $\pm$ 0,45	0,91 $\pm$ 0,19	1,77 $\pm$ 0,79
Campo inferior ... ..	1,74 $\pm$ 0,44	1,11 $\pm$ 0,21	1,63 $\pm$ 0,57
Pulmón derecho: Campo superior ... ..	1,42 $\pm$ 0,46	0,88 $\pm$ 0,23	1,62 $\pm$ 0,26
Campo inferior ... ..	1,89 $\pm$ 0,74	1,08 $\pm$ 0,12	1,77 $\pm$ 0,75
Media de ambos campos superiores ...	1,43 $\pm$ 0,46	0,90 $\pm$ 0,21	1,70 $\pm$ 0,66
Media de ambos campos inferiores ...	1,81 $\pm$ 0,59	1,01 $\pm$ 0,17	1,70 $\pm$ 0,58

sión, así como el cociente ventilación-perfusión.

**RESULTADOS Y DISCUSION**

Con este método hemos estudiado una serie de sujetos normales y pacientes con diversas enfermedades pulmonares. Nuestro primer paso fue determinar el valor de estos índices en una serie de siete sujetos normales, así como su reproducibilidad. Los resultados se encuentran en el cuadro I.

Del valor de las medidas de ambos campos, superiores e inferiores, puede apreciarse que los índices de ventilación y perfusión son inferiores en los vértices que en las bases de los pulmones. Ello coincide con resultados previamente descritos en sujetos normales sentados, empleando una técnica de apnea, bien con detectores fijos, o detectores móviles (West) (9). Sin embargo, en nuestros resultados encontramos que el índice o cociente de ventilación-per-

fusión es semejante en las bases y en los vértices pulmonares. Ello ha sido anteriormente descrito (Miöner) (6), pero en el decúbito supino, cuando se admite que el cociente ventilación-perfusión es óptimo en todo el pulmón. Pero no en la posición sentada y empleando una técnica de apnea, con la que siempre se ha descrito un gradiente entre vértices y bases. Dicho cociente es máximo en los vértices y mínimo en las bases. O dicho en otras palabras: los vértices están demasiado ventilados para la perfusión existente y las bases poco ventiladas para la perfusión existente.

Pensando que tal vez la causa de esta discrepancia pudiera ser el gran tamaño de nuestros detectores, llevamos a cabo una investigación comparando ambas técnicas en un grupo de sujetos normales. Los resultados se encuentran en el cuadro II.

La diferencia entre ambos métodos no parece obedecer, pues, al aparataje empleado por nosotros, sino que aparentemente radica en la misma técnica. Una

CUADRO II

	APNEA				RESP. ESPONTANEA			
	Pulmón izqdo.		Pulmón derecho		Pulmón izqdo.		Pulmón derecho	
	Vértice	Base	Vértice	Base	Vértice	Base	Vértice	Base
$\dot{V}_A$ ... ..	0,85	1,20	0,87	1,05	1,43	1,74	1,42	1,89
$\dot{Q}$ ... ..	0,75	1,33	0,64	1,23	0,91	1,11	0,88	1,08
$\dot{V}_A/\dot{Q}$ ...	1,23	0,90	1,45	0,89	1,77	1,63	1,62	1,77

CUADRO III

Grupos de pacientes pulmonares

VEMS/CV > 0,60		VEMS/CV < 0,60	
Embolismo ... ..	2	Enfermedad pulmonar crónica inespecífica, prácticamente irreversible ...	4
Antigua ruptura traumática del bronquio ... ..	2	Enfermedad pulmonar crónica inespecífica, reversible ... ..	7
«Sombra» hiliar ... ..	1	Bronquiectasias + enfermedad pulmonar crónica inespecífica, prácticamente irreversible ... ..	1
Quiste benigno basal ... ..	1	Carcinoma bronquial + enfermedad pulmonar crónica inespecífica ... ..	2
Cifoescoliosis ... ..	1		
Enfermedad pulmonar crónica inespecífica, reversible ... ..	2		
Bronquiectasias localizadas. ... ..	1		
	10		14

VEMS/CV = Volumen espiratorio máximo segundo/capacidad vital

inspiración profunda seguida de apnea puede aumentar la ventilación de las regiones superiores del pulmón sin que la perfusión experimente un aumento semejante (10). La ventilación puede ser variada a voluntad, pero el volumen minuto del corazón, no. Y si el sujeto se encuentra sentado en una silla, no parece lógico pensar que dicha maniobra aumente sus requerimientos de oxígeno, lo cual conducirá al aumento del volumen minuto. Por otro lado, por lo menos en nuestros experimentos, el espirómetro del cual respira el sujeto contiene aire enriquecido con oxígeno.

Con esta misma técnica estudiamos un grupo de 24 pacientes con diversas enfermedades pulmonares. El diagnóstico se encuentra en el cuadro III, en el que se han separado en dos grupos de acuerdo con el valor del volumen espiratorio máximo se-

gundo dividido por la capacidad vital (VEMS/CV), aceptando, tal vez un poco arbitrariamente, que los pacientes con un VEMS/CV menor de 0,60 presentaban obstrucción de las vías respiratorias y que con un VEMS/CV mayor de 0,60 no existía tal obstrucción.

He de señalar que en este grupo de pacientes no se hizo ninguna selección, y la división en enfermos con y sin obstrucción de las vías respiratorias se llevó a cabo posteriormente.

En el cuadro IV se encuentra la función pulmonar media de estos dos grupos de pacientes. Es de destacar que en el grupo clasificado como obstructivo los gases en sangre están alterados, lo que no ocurre en el grupo no obstructivo, en los que prácticamente son normales.

Los resultados obtenidos con xenón 133

CUADRO IV

Función pulmonar de los dos grupos de pacientes (los valores presentan la media ± 1 desviación estándar)

	Sexo	Edad (años)	VEMS/CV	CTP (% del normal)	Pa, CO <sub>2</sub> (mmHg)	Pa, O <sub>2</sub> (mmHg)
VEMS/CV < 0,60.	V 14	51 ± 11	0,41 ± 0,10	101 ± 20	50 ± 12	71 ± 17
VEMS/CV > 0,60.	V 8	33 ± 11	0,77 ± 0,11	93 ± 16	36 ± 5	92 ± 10
	H 2					

VEMS/CV = Volumen espiratorio máximo segundo/capacidad vital.

CTP = Capacidad total pulmonar.

Pa = Presión parcial de un gas en la sangre arterial, en este caso oxígeno (O<sub>2</sub>) y anhídrido carbónico (CO<sub>2</sub>).

pueden verse en la figura 2. En ella se puede apreciar (parte superior y media de la figura) las diferencias existentes entre nuestros controles normales y el grupo entero de 24 pacientes, sin tener en cuenta la presencia o ausencia de obstrucción de las vías respiratorias. En la parte superior de la figura se expresan los resultados obtenidos en los cuatro campos pulmonares. En la parte media, y para simplificar los resultados, solamente se han expresado los valores medios de ambos vértices (detectores A y C) y de ambas bases (detectores B y D). En esta figura, la primera columna es el índice de ventilación; la columna de en medio, el índice de perfusión, y la de la derecha es el índice o cociente ventilación-perfusión.

Comparando los resultados obtenidos en pacientes (línea quebrada) con los obtenidos en normales (línea continua), tres hechos llaman la atención:

- Que, al contrario de lo que ocurre en los normales, en el grupo de pacientes los vértices ventilan mejor que las bases.
- Que no hay grandes diferencias en lo que a la perfusión se refiere.
- Que los valores del cociente ventilación-perfusión son también mayores en los vértices que en las bases.

La diferencia entre la ventilación de los vértices de los normales y de los pacientes no es estadísticamente significativa (test  $t$ ), mientras que la diferencia encontrada en las bases sí que lo es (test  $t$ ,  $P < 0,005$ ). Las diferencias encontradas en el cociente de ventilación-perfusión entre normales y pacientes resulta, asimismo, estadísticamente significativa, tanto en los vértices (test  $t$ ,  $P < 0,05$ ) como en las bases (test  $t$ ,  $P < 0,005$ ).

De las 48 comparaciones realizadas, vértices y base de cada pulmón en 24 pacientes, la ventilación estaba invertida en 40 casos.

Esta inversión del tipo normal de ventilación fue investigada de manera más detallada separando los resultados obtenidos con xenón 133 en dos grupos, de acuerdo con la presencia o ausencia de obstrucción de las vías respiratorias según el valor del  $VEMS/CV$ . En la parte inferior de la misma figura puede verse que la inversión del tipo normal de la ventilación persiste en ambos

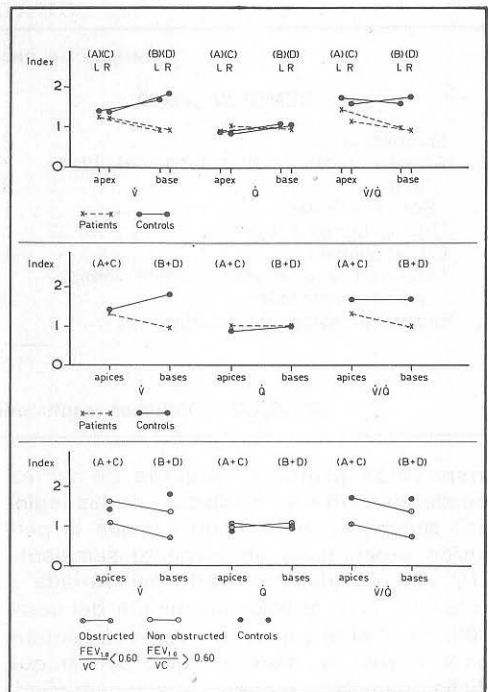


Figura 2.—Resultados obtenidos con xenón 133 mediante la técnica descrita ( $\dot{V}$  es ventilación;  $\dot{Q}$ , perfusión, y  $\dot{V}/\dot{Q}$  es el cociente de ventilación-perfusión).

grupos de pacientes, aunque, en valores absolutos, la ventilación es mejor en el grupo sin obstrucción que en aquel con obstrucción. Esta puede ser la causa de la diferencia en los gases en sangre encontrados en los dos grupos de pacientes (10).

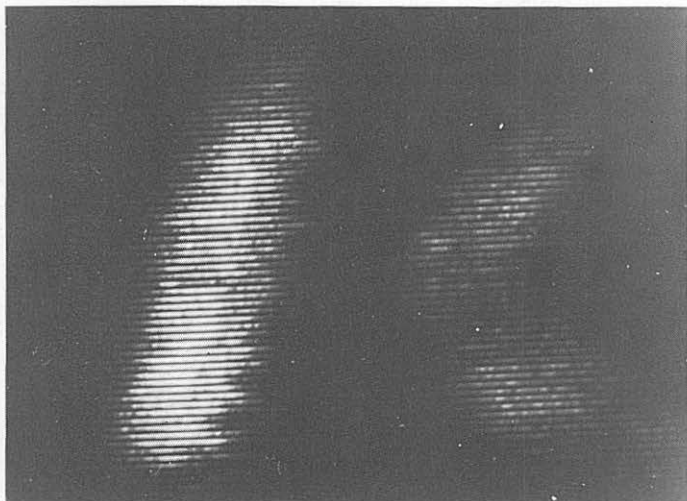
El método que nosotros empleamos para el estudio de la función pulmonar con xenón 133 (circuito cerrado y detectores situados posteriormente) tiene algunas limitaciones teóricas y prácticas.

El modelo de Kety ha de ser aceptado con ciertas reservas. Kety asume que la concentración inspirada del gas inerte permanece constante durante la equilibración de los pulmones del sujeto. Ello sólo es posible empleando un circuito abierto. Cuando se emplea un circuito cerrado es posible demostrar que el volumen del circuito influye sobre la curva de equilibrio registrada en el paciente.

Una segunda limitación teórica es la gran solubilidad del xenón, en comparación con otros gases inertes, por ejemplo, helio,



**Figura 3.—Radiografía lateral derecha mostrando la enorme bula (o bulas) que ocupan la parte posterior del pulmón de un paciente.**



e incluso nitrógeno. Kety asume igualmente en su modelo que el gas inerte es insoluble, o al menos que su coeficiente de solubilidad es muy pequeño.

Sin embargo, el error introducido por estos hechos es pequeño, al menos en sujetos normales, y no creemos que invalide el empleo de xenón 133 en el estudio de la función pulmonar.

El error debido al empleo de un circuito cerrado puede eliminarse, como es lógico, utilizando un circuito abierto, pero ello hace mucho más complejo el aparataje de función pulmonar a utilizar. O bien analizando solamente la curva de lavado de los pulmones tras equilibrarlos con xenón. Tal vez (según nuestra experiencia, este es el caso) no hay diferencias entre la curva de equilibrio y la de lavado en sujetos normales, pero sí en pacientes.

Heckscher y colaboradores (11) analizan la curva de lavado pulmonar tras la inyección intravenosa de xenón 133. Esta curva exponencial no es influida por el circuito cerrado ni tampoco por la gran solubilidad del xenón. Mide, sin embargo, la ventilación de aquellos alvéolos que están perfundidos. Probablemente, esto no es un inconveniente en sujetos normales. Sin embargo, en pacientes con alteraciones del cociente de ventilación-perfusión, es posible que los alveolos perfundidos estén mal ventilados y viceversa (10).

El colocar detectores solamente delante o detrás (en nuestro caso, detrás) no parece ser ningún inconveniente cuando la enfermedad pulmonar es generalizada, y es lógico suponer que el grado de afectación del pulmón es semejante en su totalidad. Pero puede presentar grandes problemas cuando la enfermedad pulmonar está más o menos localizada y el pulmón no se afecta de igual manera en su totalidad. Tal es el caso de las bullas pulmonares. La figura 3 muestra la radiografía lateral de un sujeto con una (o varias) bullas enorme en el pulmón derecho, situada en la parte posterior del mismo. En este paciente, la escintigrafía con macroagregados de albúmina, marcada con tecnecio 99 muestra la presencia, aunque reducida, de perfusión en este pulmón, como puede apreciarse en la figura 4. Sin embargo, la exploración con xenón mostraba que dicho pulmón no era ventilado y apenas estaba perfundido. La causa de esta diferencia era que la escintigrafía con tecnecio se había hecho anteriormente y el xenón posteriormente. Este paciente es muy interesante, pues aporta cierta información sobre un problema de gran importancia planteado en el empleo de xenón 133: Se admite que los detectores registran la actividad emitida por el xenón presente en una "corteza" más o menos superficial de tejido pulmonar, pero se desconoce el grosor de dicha corteza.

En resumen, creemos que, a pesar de

estas limitaciones, el estudio de la función pulmonar mediante xenón 133 es de gran utilidad en la clínica, aunque el método no esté lo suficientemente perfeccionado para ser empleado en estudios fisiológicos.

Los autores desean agradecer al doctor H. Heemstra y al doctor F. Meade las sugerencias recibidas durante la realización de este trabajo, así como la ayuda recibida del doctor J. Vermaak, la señorita J. Visser y el señor L. Koynatidis. Los cálculos han sido realizados en el Centro de Computadores de la Universidad de Groninga, Holanda.

#### BIBLIOGRAFIA

1. **Underwood, N., y Díaz, J. T.:** "A Study of the Gaseous Exchange Between the Circulatory System and the Lungs". *Amer. J. Physiol.*, 133, 88-95 (1941).
2. **Knipping, H. W.; Bolt, W.; Venrath, H.; Valentin, H.; Ludes, H., y Endler, P.:** "Eine neue Methode zur Prüfung der Herz- und Lungfunktion". *Dtsch. Med. Wschr.*, 80, 1146-1147 (1955).
3. **West, J. B.:** *The Use of Radioactive Materials in the Study of Lung Function*. Medical monograph 1. The Radiochemical Centre, Amersham, Gran Bretaña. The Whitefriars Press, Londres y Tonbridge, 1967.
4. **Ball, J. R.; Stewart, P. B.; Newsham, L. G. S., y Bates, D. V.:** "Regional Pulmonary Function Studies with Xenon 133". *J. Clin. Invest.*, 41, 519-531 (1962).
5. **Anthonisen, N. R.; Dolovich, M. B., y Bates, D. V.:** "Steady State Measurement of Regional Ventilation-Perfusion Ratios in Normal Men". *J. Clin. Invest.*, 45, 1349-1356 (1966).
6. **Miörner, G.:** "Xenon 133-Radiospirometry". *Scand. J. Resp. Dis. Supl.*, 64 (1968).
7. **Kety, S. S.:** "The Theory and Applications of the Exchange of Inert Gas at the Lungs and Tissues". *Pharmacol. Rev.*, 3, 1-41 (1951).
8. **Wagner, J. N., Jr.; López-Majano, V.; Langan, J. K. y Joshi, R. C.:** "Radioactive Xenon in the



**Figura 4.—Escintigrafía pulmonar del mismo paciente, demostrando la existencia de perfusión.**

- Differential Diagnosis of Pulmonary Embolism". *Radiology*, 91, 1168-1174 (1968).
9. **West, J. B.:** *Ventilation Blood Flow and Gas Exchange*. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1965.
10. **Peset, R.; Holloway, H.; Beekhuis, H.; Woltring, M. G., y Tammeling, G. J.:** *Ventilation and Perfusion Indices Measured with Xenon 133 During Spontaneous Breathing*. *Radioaktive Isotopen in Klinik und Forschung* (en prensa).
11. **Heckscher, Th.; André Larsen, O., y Lassen, N. A.:** "A Clinical Method for Determination of Regional Lung Function Using Intravenous Injection of Xenon 133". *Scand. J. Resp. Dis. Supl.*, 62, 31-39 (1966).