

Departamento de Enfermedades
Pulmonares de la Clínica de Medicina
Interna de la Universidad de
Groningen (Prof. Dr. H.J. Sluiter) y
Sanatorio Beatrixoord de Haren,
Groningen (Prof. Dr. J.K. Kraan),
Holanda.

MEDIDA DEL FACTOR DE TRANSFERENCIA (CAPACIDAD DE DIFUSION PULMONAR)* CON MONOXIDO DE CARBONO SEGUN LA TECNICA DE LA RESPIRACION UNICA (SINGLE BREATH)

R. Peset y F. Gimeno

Introducción

La idea de la existencia o no de un mecanismo de secreción activa en los pulmones, que facilitara la difusión de gases entre el alveolo y el capilar pulmonar, dividió en dos grupos a los fisiólogos pulmonares de la última década del siglo XIX y primeros del actual. Bohr y Haldane aceptaron la posible existencia de dicha secreción, Krogh y Barcroft, por el contrario defendieron que el intercambio gaseoso pulmonar dependía de un mero proceso de difusión. Esta controversia llevó a Bohr a desarrollar un método para calcular el factor de transferen-

cia pulmonar basándose en la primera ley de difusión gaseosa de Fick: La cantidad de gas que por unidad de tiempo (V') es transferida por difusión, es directamente proporcional al gradiente de presión entre el alveolo y el capilar ($P_A - P_C$), al área de superficie disponible para el intercambio (q) y a una constante específica para cada gas (D'); e inversamente proporcional al grosor de la membrana (d).

$$V' = -D' q \frac{P_A - P_C}{d}$$

El término $\frac{-D' q}{d}$ es conocido bajo distintos nombres: constante de difusión, factor de difusión y capacidad de difusión (Bartels y col.²). Representándolo como DL_x la ecuación (1) puede escribirse:

$$DL_x = \frac{-D' q}{d} = \frac{V'_x}{P_{A_x} - P_{C_x}}$$

en donde x se refiere al gas empleado:

oxígeno o monóxido de carbono. Bohr fue el primero en sugerir el empleo del monóxido de carbono para medir la capacidad de difusión pulmonar por su gran afinidad de combinación con la hemoglobina, unas 200 a 300 veces mayor que la del oxígeno (Roughton)³.

Se han descrito cuatro técnicas para medir la capacidad de difusión pulmonar o factor de transferencia (Billiet⁴, Comroe⁵):

1. Técnica de estado estable (*steady state*)
2. Técnica de la respiración única (*single breath*)
3. Técnica de la respiración repetida (*rebreathing*) y
4. Captación fraccional.

En este artículo describiremos solamente la de la respiración única.

Consideraciones teóricas

Según August y Marie Krogh⁶, que desarrollaron la técnica de la respiración única, la capacidad de difusión podía ser calculada mediante la siguiente fórmula:

* El nombre de capacidad de difusión pulmonar respondía a la idea de que la difusión del gas del alveolo al capilar dependía exclusivamente de la membrana alveolo-capilar. En la actualidad se sabe que este proceso depende también de la velocidad de reacción del gas con la hemoglobina. Respondiendo al concepto de un proceso más complejo que el de simple difusión, Cotes¹ ha propuesto la denominación de factor de transferencia en lugar de capacidad de difusión.

$$Dl_{CO} = \frac{V_A}{(P_B - 47)t} \cdot \ln \frac{F_{A,CO}(t=0)}{F_{A,CO}(t=t)} \quad (3)$$

en donde (V_A) el volumen alveolar total (volumen residual más volumen del gas inspirado) expresado en ml BTPS*, ($P_B - 47$) es la presión barométrica menos la presión del vapor de agua a 37°C en mm de Hg. ln es el logaritmo natural del cociente entre $F_{A,CO}(t=0)$, la concentración inicial del monóxido de carbono en el gas alveolar y $F_{A,CO}(t=t)$, la concentración final después del tiempo de apnea (t), expresado en segundos. La ecuación (3) puede ser derivada de la ecuación (1). Teniendo en cuenta que V' , en este caso V'_{CO} , es el volumen del gas que difunde por unidad de tiempo ($\frac{dQ}{dt}$),

la ecuación diferencial:

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{-Dl_{CO}}{d} \cdot P_{A,CO} - P_{C,CO} = -Dl_{CO} P_{A,CO} \quad (4)$$

es semejante a la ecuación (1), si se considera que la presión parcial del monóxido de carbono en el capilar pulmonar es tan pequeña que puede despreciarse.

Puesto que el volumen del gas que difunde (dQ) es igual al volumen del compartimiento (V_A) multiplicado por el cambio de concentración ($F_{A,CO}$) y que la presión ($P_{A,CO}$) es igual a la concentración ($F_{A,CO}$) multiplicado por la presión barométrica ($P_B - 47$), la ecuación (4) toma la forma:

$$\frac{d(V_A F_{A,CO})}{dt} = -Dl_{CO} (P_B - 47) F_{A,CO} \quad (5)$$

Dado que el volumen alveolar (V_A) y ($P_B - 47$) se mantienen constantes durante la prueba, la ecuación (5) puede escribirse de la siguiente forma:

$$\frac{dF_{A,CO}}{dt} = \frac{(P_B - 47)}{V_A} (-Dl_{CO} \cdot F_{A,CO})$$

cuya integración da la ecuación (3).

Integración de la ecuación (6):

$$\frac{dF_{A,CO}}{dt} = \frac{(P_B - 47)}{V_A} (-Dl_{CO} \cdot F_{A,CO}) \quad (6)$$

$$\int \frac{dF_{A,CO}}{dt} = \int \frac{(P_B - 47)}{V_A} (-Dl_{CO} F_{A,CO}) =$$

$$= \frac{(P_B - 47)}{V_A} \int -Dl_{CO} F_{A,CO}$$

$$\frac{dF_{A,CO}}{F_{A,CO}} = \frac{-Dl_{CO} (P_B - 47)}{V_A} \int dt$$

$$\ln F_{A,CO} + K_1 =$$

$$= \frac{-Dl_{CO} (P_B - 47)}{V_A} t + K_2 \text{ y si } K_1 - K_2 = K$$

$$\ln F_{A,CO} + K = \frac{-Dl_{CO} (P_B - 47)}{V_A} t$$

cuando $t = 0$, $\ln F_{A,CO}(t=0) = -K$, de donde $K = -\ln F_{A,CO}(t=0)$

$$\ln F_{A,CO}(t=t) - \ln F_{A,CO}(t=0) =$$

$$= \frac{-Dl_{CO} (P_B - 47)}{V_A} t$$

$$\ln F_{A,CO}(t=0) - \ln F_{A,CO}(t=t) =$$

$$= \frac{-Dl_{CO} (P_B - 47)}{V_A} t$$

$$Dl_{CO} = \frac{V_A}{(P_B - 47)t}$$

$$(\ln F_{A,CO}(t=0) - \ln F_{A,CO}(t=t))$$

$$Dl_{CO} = \frac{V_A}{(P_B - 47)t} \ln \frac{F_{A,CO}(t=0)}{F_{A,CO}(t=t)}$$

Los Krogh suponían dos hechos. Uno que la muestra gaseosa espirada tras la inspiración máxima era representativa del gas alveolar. Otro el considerar que la tensión de monóxido de carbono de la sangre capilar pulmonar era nula, o por lo menos tan pequeña, que podía ser despreciada. Dada la velocidad con que el monóxido de carbono difunde a través de la membrana alveolar capilar, es imposible tomar una muestra alveolar para medir la concentración inicial de CO ya que por muy rápido que se haga una cierta cantidad de dicho gas ha pasado ya a la sangre del capilar pulmonar. Dicha muestra infravalora pues la concentración alveolar inicial de monóxido de carbono. Para corregir dicha dificultad Foster y col.⁷ añadieron helio al gas inspirado. La concentración de un gas inerte, en este caso helio, no varía prácticamente durante la apnea por ello la dilución experimentada por el helio en la muestra espirada es pues una medida de la dilución inicial del monóxido de carbono. Así, partiendo de la relación existente entre las concentraciones iniciales y finales de helio y de monóxido de carbono, es posible calcular la concentración inicial del segundo gas:

$$\frac{F_{A,He}}{F_{I,He}} = \frac{F_{A,CO}}{F_{I,CO}} \quad F_{A,CO} = \frac{F_{A,He} \cdot F_{A,CO}}{F_{I,He}} \quad (8)$$

que puede substituirse en la ecuación (3), la cual cambia a:

$$Dl_{CO} = \frac{V_A}{(P_B - 47)t} \cdot \ln \frac{F_{A,He} \cdot F_{I,CO}}{F_{I,He} \cdot F_{A,CO}} \quad (9)$$

La segunda suposición de los Krogh es igualmente errónea. La tensión de monóxido de carbono de la sangre capilar llamada tensión oponente (*back tension*) se opone a la reacción del gas con la hemoglobina, desempeñando un papel muy importante en la difusión alveolocapilar. Cuando no existe exposición al monóxido de carbono*, la tensión oponente es lo suficientemente pequeña como para ser ignorada. Si se desea obtener una mayor exactitud o si el paciente ha estado expuesto a cantidades importantes de monóxido de carbono (fumadores, agentes de tráfico, personas trabajando en la vecindad de motores de explosión, etc.) es necesario la introducción de una corrección de acuerdo con la siguiente fórmula (Meade⁸):

$$Dl_{CO} = \frac{V_A}{(P_B - 47)t} \ln \frac{F_{A,CO}(t=0) - \text{tensión oponente}}{F_{A,CO}(t=t) - \text{tensión oponente}} \quad (10)$$

* Se ha descrito la producción endógena de monóxido de carbono debida al metabolismo y destrucción de los glóbulos rojos, pero normalmente la cantidad liberada es muy pequeña. En caso de anemia hemolítica la cantidad producida es mayor.

La corrección es necesaria cuando se pretende medir la capacidad de difusión de la membrana alveolar capilar y el volumen de sangre presente en el capilar pulmonar. Ello puede hacerse midiendo la capacidad de difusión con 2 gases conteniendo 2 concentraciones distintas de oxígeno. Ello sin embargo, cae fuera de los límites del presente artículo. Meade⁸ ha simplificado la ecuación (10) que toma la forma:

$$Tl_{CO} = \frac{160 V_A}{T} \cdot \log_{10} \frac{F_{A,He} \cdot F_{I,CO}}{F_{I,He} \cdot F_{A,CO}} \quad (11)$$

En donde:

Tl_{CO} es el factor de transferencia o capacidad de difusión que se expresa en ml (STPD)* / min./mm Hg.

V_A es el volumen alveolar durante el tiempo de apnea, expresado en ml BTPS.

t es el tiempo de apnea en segundos, que debe medirse como el tiempo de apnea realizado por el sujeto más 2/3 del tiempo empleado para la inspiración profunda y 1/2 del tiempo empleado para espirar la muestra. De esta forma se corrige por el monóxido de carbono que se combina con la sangre capilar durante la inspiración y la espiración (el llamado tiempo efectivo de apnea). El factor 160 se obtiene al asumir una presión barométrica constante, cambiar de logaritmos naturales a decimales y al expresar los volúmenes en STPD y BTPS.

Técnica de la determinación

La determinación del factor de transferencia se ha realizado mediante un método manual —empleando una modificación de las técnicas descritas por Forster y cols.⁷ y Ogilvie y cols.⁹— o mediante un método semi-automático, una modificación de la técnica descrita por Meade y cols.¹⁰ Con ambas técnicas es posible medir el volumen residual y el factor de transferencia para el monóxido de carbono.

La figura 1 muestra el esquema del modelo manual empleado. Esencialmente, éste es semejante al modelo semiautomático, si bien en éste el volumen inspirado, el empleado para lavar el espacio muerto del paciente, así como el tiempo de apnea pueden ser programados de antemano. Los analizadores empleados en ambos modelos eran semejante aunque no idéntico**.

* Temperatura estándar, 0°C, 760 mm de Hg. de presión y gas seco.

** En el sistema manual se emplearon los siguientes analizadores: para helio: Mijnhard tipo UG 41 (Gebr. Mijnhard N.V. Zeist, Holanda) para el oxígeno: Servomex tipo OA 150 (Servomex Controls, Sussex, Gran Bretaña) para el monóxido de carbono: Godart Tipo SC-LC (N.V. Godart, De Bilt, Holanda). En el modelo semiautomático se emplearon los siguientes: para helio: Mijnhard tipo UG 41, para el oxígeno: Servomex tipo DCL 101 MK II y para el monóxido de carbono: Grubb Parsons tipo SB 2 (Grubb Parsons, Newcastle upon Tyne, Gran Bretaña).

* Temperatura del cuerpo, 760 mm Hg de presión saturado de vapor de agua.

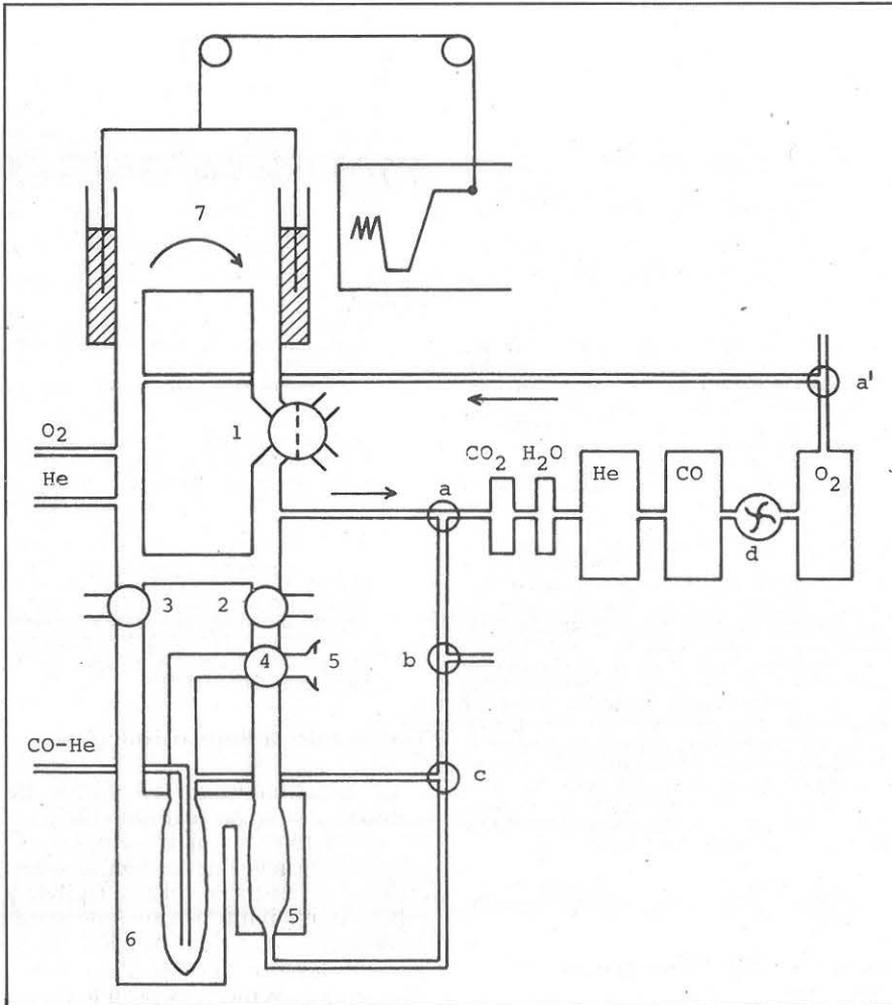


Fig. 1. Esquema del aparato manual empleado para la determinación del factor de transferencia (Tl_{CO}) y el volumen residual.

Circuito respiratorio. 1. Llave de cuatro pasos para el lavado del espirómetro y el circuito. 2. Llave de tres pasos con dos posiciones: comunicación de la llave (4) con el aire ambiente o con el espirómetro. 3. Llave de tres pasos para poner en comunicación el sistema cerrado para la determinación del factor de transferencia (6 y 5). 4. Llave de cuatro pasos con cuatro posibilidades: El paciente (S) puede ponerse en comunicación sucesivamente con: 1. Llave (2) aire ambiente 2. Llave (2) espirómetro 3. Balón (5) y 4. Balón (5). 5. Caja de plástico transparente y balón de goma para la recogida de la muestra alveolar. 6. Caja de plástico y balón de goma para el gas que tiene que ser inhalado. 7. Espirómetro con bomba circulatoria, soda lime para la absorción del anhídrido carbónico y sistema de registro.

Sistema de abastecimiento de gases. O_2 para la determinación del volumen residual, cilindro de O_2 al 100 %. He para la determinación del volumen residual, cilindro de He al 100 %. He-CO para el llenado del balón (6) en la determinación del factor de transferencia, cilindro con una mezcla gaseosa de 15 % de He, 0.3 % de CO y el resto aire.

Sistema de análisis de gases. a y a' Llaves de tres pasos para la elección entre el sistema cerrado del volumen residual y el sistema de determinación del factor de transferencia. b Llave de tres pasos para elección entre aire ambiente y la mezcla gaseosa de He-CO. c Llave de tres pasos para la elección entre el análisis de la mezcla gaseosa del balón (6) ó del balón (5). d Bomba de circulación. CO_2 Soda lime para la absorción del anhídrido carbónico de la muestra alveolar. H_2O Silica gel para la absorción del vapor de agua de la muestra alveolar. He, CO y O_2 Medidores de helio, Monóxido de carbono y Oxígeno.

En ambos modelos los analizadores de gases fueron conectados de serie como indica la figura 1.

La metodología de la medida del factor de transferencia era la siguiente: En primer lugar se medía la tensión oponente si se sospechaba una concentración alta de carboxihemoglobina en la sangre del paciente. Para ello se empleaba el circuito del aparato empleado para la medida del

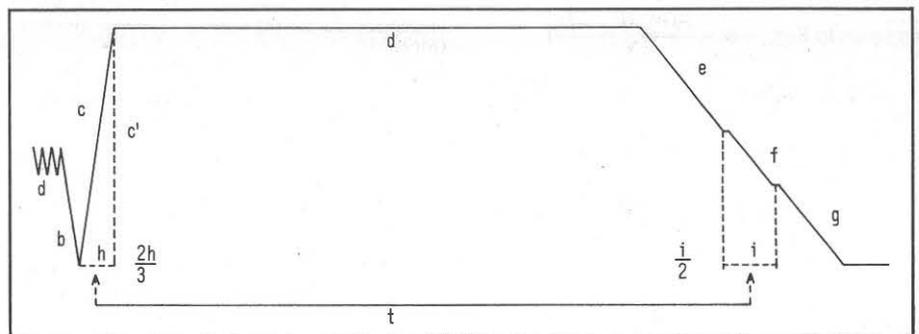
volumen residual, el cual previamente había sido llenado con oxígeno al 100 %. El paciente respiraba en este circuito cerrado durante unos 10 minutos, al cabo de los cuales se medía la concentración de monóxido de carbono en este circuito, que se puede suponer en equilibrio con la carboxihemoglobina presente en la sangre.

En segundo lugar se medía el Volu-

men Residual de acuerdo con la técnica descrita por Tammeling¹ y por último se determinaba el factor de transferencia para el monóxido de carbono.

La determinación del factor de transferencia según el método de la respiración única es una técnica compleja que además requiere un continuo control tanto del circuito como los analizadores empleados cuya res-

Fig. 2. Esquema de la gráfica obtenida en el espirómetro durante la determinación del factor de transferencia para el monóxido de carbono. a. respiración espontánea registrada con velocidad lenta. b. expiración máxima registrada a gran velocidad. c. inspiración máxima y rápida, registro a gran velocidad. d. apnea, registro a gran velocidad. e. lavado del espacio muerto, registro a gran velocidad. f. muestra alveolar, registro a gran velocidad. g. resto del aire expirado, registro a gran velocidad. t. volumen inhalado. t. tiempo efectivo de apnea.



puesta no es lineal. Por otro lado requiere también una estrecha colaboración por parte del paciente debido a la maniobra respiratoria a realizar. En lo que respecta a los analizadores Cotes¹² aconseja una calibración mensual de los mismos.

Con respecto a la maniobra respiratoria, el tiempo empleado para la inspiración, así como el volumen y el tiempo de apnea influyen los resultados obtenidos, con valores que oscilan entre el 5 y el 7 % del valor real. Billiet⁴ aconseja el realizar la inspiración en un tiempo máximo de 2,5 segundos. El volumen durante el tiempo de apnea debe ser al menos el 85 % de la capacidad total el tiempo de apnea de 9 a 12 segundos.

La figura 2 representa la gráfica obtenida mediante este método.

El cumplir estos requisitos exige una estrecha colaboración entre paciente operador. Este último debe poseer bastante experiencia, especialmente si se emplea el método manual y ha de instruir adecuadamente al paciente. El método semiautomático simplifica al máximo las maniobras respiratorias para el paciente y las maniobras a realizar por el operador.

El control del sistema en su totalidad, incluyendo la calibración de los analizadores puede realizarse determinando el factor de transferencia en un mismo sujeto durante varios días consecutivos. Calculando el coeficiente de variación (= la desviación estándar calculado como porcentaje de la media) se tiene una medida de la reproducibilidad del método. Con los sistemas descritos se han obtenido un coeficiente de variación del 5 %, que está dentro de los límites aceptados (Billiet⁴). Los resultados obtenidos en un grupo de normales (estudiantes, personal de laboratorio) pueden compararse a los valores normales descritos en la literatura (Billiet¹⁴; Englert¹³, y Cotes¹). Si los resultados no varían más de un $\pm 10-15$ % puede aceptarse el método.

Finalmente la medida del factor de transferencia en un mismo sujeto a intervalos regulares proporcionará el control en el tiempo.

Resumen

Los autores describen las bases teóricas de la medida de la capacidad de difusión pulmonar para el monóxido de carbono, mediante la técnica de la respiración única. Para ello puede usarse bien un método manual o uno semiautomático.

Summary

MEASURES RELATING TO THE TRANSFERENCE FACTOR (PULMONARY DIFFUSION CAPACITY) WITH CARBON MONOXIDE IN ACCORDANCE WITH THE SINGLE BREATH TECHNIQUE

The theoretical bases of the determination of the diffusion capacity of the lung for CO with the single breath method are described. Either a manual circuit or a semiautomatic one may be used to measure the diffusion capacity of the lung.

BIBLIOGRAFIA

1. COTES, J.E.: Lung function. *Blackwell Publications*. Oxford, 1965.
2. BARTELS, H., BUCHERL, E., HERTZ, C.W., RODEWALD, G. y SCHWAB, M.: Lungenfunktionsprüfungen. *Springer*. Berlin, 1959.
3. ROUGHTON, F.J.W.: Respiratory function of the blood in *Handbook of respiratory physiology*. Texas, 1954.
4. BILLIET, L.: De bepaling van de pulmonaire diffusiecapaciteit. *Tesis*. Bruselas, Bélgica, 1966.
5. COMROE, J.H., jr., FORSTER, R.E., DUBOIS, A.B., BRISOE, W.A. y CARLSEN, E.: The lung. *Year book Medical Publishers*. Inc. Chicago, 1962.
6. KROGH, A. y KROGH, M.: On the rate of diffusion of carbonic oxide into the lungs of man. *Scand. Arch. f. Physiol.*, 23: 236, 1910.
7. FORSTER, R.E., FOWLER, W.S., BATES, D.V. y VAN LINGEN, B.: The absorption of carbon monoxide by the lungs during breathholding. *J. Clin. Invest.*, 33: 1.135, 1954.
8. MEADE, F.: Comunicación personal, 1964.
9. OGILVIE, C.M., FORSTER, R.E., BLAKEMORE, W.S. y MORTON, J.W.: A standardized breathholding technique for the clinical measurement of the diffusing capacity of the lung for carbon monoxide. *J. Clin. Invest.*, 36: 1, 1957.
10. MEADE, F., SAUNDERS, M.J., HYETT, F., REYNOLDS, J.A., PEARL, N. y COTES, J.E.: Automatic measurement of lung function. *Lancet*, II, 18: 573, 1965.
11. TAMMELING, G.J.: Hét residuaalvolume en de functionele residuaal capaciteit. *Tesis*. Groningen, 1958.
12. COTES, J.E.: Effect of variability in gas analysis on the reproducibility of the pulmonary diffusing capacity by the single breath method. *Thorax*, 18: 151, 1963.
13. ENGLERT, M.: L'influence de l'âge sur la capacité de diffusion pulmonaire chez l'homme normal. *Med. Thorac.* 21: 1, 1964.
14. BILLIET, L., BAISIER, W. y NAEDTS, J.P.: Effet de la taille, de sexe et de l'âge sur la capacité de diffusion pulmonaire de l'adulte normal. *J. Physiol.* (Paris), 55: 99, 1963.