

# REEVALUACIÓN DE LA INTERPRETACIÓN DE LA CAPACIDAD DE DIFUSIÓN PULMONAR.

## INFLUENCIA DEL VOLUMEN ALVEOLAR EN SUJETOS CON DISMINUCIÓN DEL VOLUMEN PULMONAR

Edgardo M. Sobrino, Aquiles 1. Roncoroni, Silvia A. Quadrelli

Instituto de Investigaciones Médicas "A. Lanari" Facultad de Medicina. UBA.

### Resumen

Creemos que la evaluación del Kco (DLCO/VA) debe ser utilizada para interpretar adecuadamente la medida de la difusión pulmonar de CO. Hasta ahora el KCO hallado se comparaba con un valor predicho a capacidad pulmonar total teórica o sea CPT (DLCO teórica/CPT). Este método ignora que: a) normalmente la DLCO disminuye con el VA, en proporción: DLCO / VA 1/3, y b) esta proporción provoca aumento de KCO. El ej. 1 expansión pulmonar incompleta en un paciente neuromuscular muestra que el KCO hallado, informado como 131 % de acuerdo al método tradicional, es en realidad 65 % del esperado. En el ejemplo 2 pérdida de unidades alveolares (neumonectomía) el KCO informado 163 % es en realidad el valor esperado. En el ejemplo 3, enfermedad pulmonar difusa, los valores de KCO de 67 % y 115 % son inferiores a los esperados.

### Summary

We believe that KCO (DLCO/VA) should play an important role part in interpretation of pulmonary diffusion capacity studies. Until now, found KCO was compared with a predicted value at total lung capacity, that is TLC (predicted DLCO/TLC). This procedure ignores: a) DLCO decreases normally with VA but in a lower proportion: DLCO / VA 1/3 and b) this relationship determines an increase in KCO.

In example 1; incomplete pulmonary expansion in a neuro-muscle patient, found KCO, informed as 131 % by the traditional method is in fact 65 % of expected. In example 2: discrete loss of units (neumonectomy), informed KCO: 163 % is actually the expected value. In example 3: diffuse lung disease KCO informed values : 67 and 115 % are lower than expected.

En 1915 Marie Krogh (1) introdujo la medida de la "constante de difusión" pulmonar para el monóxido de carbono (CO) como el producto de dos medidas que consideró de amplia e independiente variabilidad: 1) el "factor de permeabilidad" al que llamó  $k_{CO}$  y 2) el volumen alveolar (VA) presente en ese momento. El primero es la caída exponencial en la concentración fraccional de CO dividida por el tiempo de apnea durante el cual se midió y el segundo el volumen pulmonar, próximo a la capacidad pulmonar total, en que se diluyó la mezcla gaseosa inhalada. Los esposos Krogh deseaban establecer si era necesario asumir la secreción pulmonar de  $O_2$ , abogada por Haldane, para explicar el intercambio de  $O_2$  o si simplemente la difusión era suficiente como creía Bohr. Después de Krogh, Haldane aceptó que no había secreción de  $O_2$  en reposo pero mantuvo erróneamente que era indispensable en ejercicio (2). Sabemos ahora que el notable aumento en DLCO durante el ejercicio hace innecesario recurrir a la hipótesis de la secreción de  $O_2$ .

Posteriormente se denominó capacidad de difusión para el CO (DLCO) o en la literatura europea factor de transferencia (TLCO) al resultado de la siguiente ecuación:

$$DL_{CO} \text{ o } TL_{CO} = k_{CO} \times VA \text{ STPD}^* / (P_B - P_{H_2O})^* \text{ Standard temperature pressure dry}$$

a 37°C asumiendo una concentración de CO de 100 % en lugar del 0.3 % de la mezcla usada. Krogh reportó que "a volúmenes crecientes, superiores a la capacidad media, kCO permanecía prácticamente constante". Con esa base se concibió que DLCO/VA estandarizaba el factor de transferencia respecto al volumen alveolar. Se obtendría así la DLCO específica tal como se realiza con la resistencia de la vía aérea, flujos espiratorios, resistencia vascular pulmonar, compliance pulmonar, etc. Sin embargo después de Krogh se observó que la proporción de incremento de DL es inferior al de VA por lo que KCO decrece con el incremento de VA. Posteriormente Stam (3) mostró que DLCO/VA es proporcional a 1/VA. Además considerando que DLCO = (kCO x VA) DLCO/VA resultará igual a kCO aunque el valor numérico será diferente al inicial por variar las unidades: el cociente  $DL_{CO}/VA$  en  $ml \text{ min}^{-1} \text{ mmHg}^{-1} L^{-1}$  y el  $k_{CO} \text{ min}^{-1}$ .

Por otra parte  $DL_{CO}/VA$  no debe considerarse como un cociente sino que VA y  $DL_{CO}/VA$  son las medidas primarias de las que se obtiene  $DL_{CO}$  dado que el segundo término equivale a  $kCO$ .<sup>(4)</sup>

Debe considerarse a la  $DL_{CO}$  como la facilidad de transferencia o conductancia, resultado de dos procesos en serie: 1) difusión molecular a través de las membranas capilar y alveolar, regida por su relación superficie/espesor y la difusividad del gas en cuestión proporcional a solubilidad/peso molecular<sup>2</sup> (ley de Graham). 2) tasa de combinación () del gas con la hemoglobina x cantidad de Hb del capilar pulmonar (conductancia re activa) para  $O_2$ , CO o NO, ausente para el pasaje de gases no reactivos como acetileno, eter o oxido nitroso ( $N_2O$ ) sólo limitados por la perfusión. En 1957 Roughton y Forster<sup>(5)</sup> reconocen estos conceptos en su clásica ecuación:  $1/DL_{CO} = 1/Dm + 1/Qc$ , donde Dm: capacidad de difusión de la membrana alveolo/capilar, : "capacidad de difusión" de 1 ml de sangre con Hb normal y Qc: volumen capilar de manera que este último producto es igual a la transferencia de CO de la sangre. La aplicación de esta ecuación permite medir el Qc utilizando mezclas gaseosas con distinta concentración de  $O_2$  dado que CO varía inversamente con la  $P_{O_2}$  ambiente. Originalmente se atribuyó 50 % de resistencia a cada factor, hoy se considera que 75 % de la resistencia reside en el componente reactivo dadas las medidas con gases como el NO con NO 280 veces mayor que la de CO. Por esta razón  $DL_{NO}$  es prácticamente una medida directa de  $DM_{NO}$ ,<sup>(6)</sup> Debe señalarse que "capacidad de difusión" no es un término adecuado dado que a) el término "capacidad" conlleva un concepto de máxima sólo obtenible en ejercicio y b) la medida incluye la capacidad de combinación con la sangre que no es un proceso difusivo. La re actividad es el factor variable con la  $P_{O_2}$ , el remanente es la resistencia de la membrana tan escasa como para dificultar su estimación. En sujetos normales VA y Qc determinan  $DL_{CO}$  Y  $K_{CO}$ . La variación del flujo circulatorio (ejercicio, shock) o de la concentración de Hb (policitemia, anemia) provoca incremento o descenso promedio de 4 %/L o 4 %/gm de Hb en  $K_{CO}$  y  $DL_{CO}$  (4). Es importante considerar que la distribución de DL respecto a VA no es uniforme ni siquiera en individuos normales donde los vértices tienen mayor VA/DL que las bases del pulmón, este "trastorno" tiende a desaparecer con el ejercicio explicando junto con el mayor flujo sanguíneo ( $>Qc$ ) y el VA ( $>Dm$ ) el aumento de DL. Por otra parte el menor VA/TLC por mezcla insuficiente (durante 10 seg) de las neumopatías obstructivas podría ser inadecuadamente corregido por TLC pletismográfico pues nada asegura que el volumen así agregado posea una distribución de VA/DL similar al obtenible durante apnea.

Coronando una serie de estudios publicados desde 1959 por otros autores Stam<sup>(7)</sup> midió en normales el efecto sobre  $DL_{CO}$  de su medida a distintos volúmenes inspiratorios por debajo de la Capacidad Pulmonar Total (reducción voluntaria del VA) y estableció su relación lineal y las constantes de proporcionalidad:

Aproximadamente en normales:  $DL_{CO} VA = -(1/3)$ , es decir  $DL_{CO}$  disminuye menos, sólo 33% de la caída en VA. Este efecto se debería a que el pulmón podría comportarse como un acordeón, cuya superficie tiende, al plegarse, a preservarse mejor que el volumen; además la perfusión y el volumen capilar se mantienen. Por ese motivo la disminución voluntaria de VA en normales resulta en aumento proporcional de  $DL_{CO}/VA$ . Establecer el valor numérico esperado es indispensable para utilizar adecuadamente la información suministrada por  $DL_{CO}/VA$  en las alteraciones tóraco-pulmonares con menor VA. Más tarde Stam, (6) midió la  $DL_{CO}$  inicial de sujetos jóvenes con función pulmonar normal que padecían de tumores de células germinales y se la comparó con la obtenida luego de tratamiento con bleomicina que habitualmente provoca caída, reversible al suprimido, de la  $DL_{CO}$  a veces acompañada de restricción (ver gráfico 1 y 2).

grafico 1 A pre Bleomicina  
B pre Bleomicina B' post Bleomicina

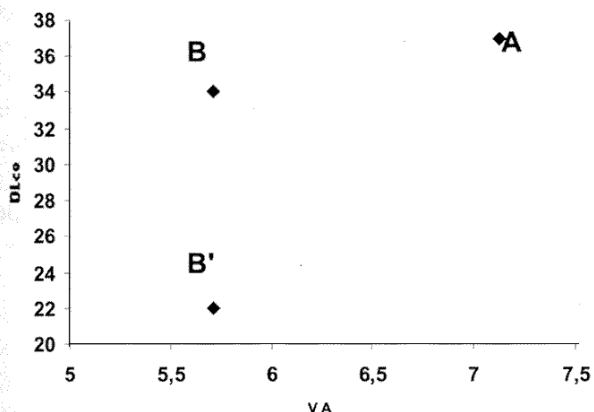
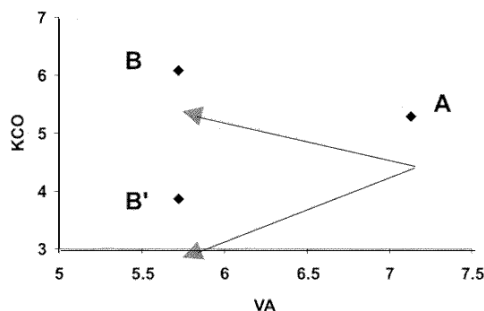


grafico 2 A pre Bleomicina  
B pre Bleomicina B' post Bleomicina



En el gráfico 1) de Stam y col (7) se observa el comportamiento de la DLco en función del cambio del volumen pulmonar. En un paciente que sería sometido a la administración de bleomicina, la DLco previamente a la administración de la droga fue de 37 ml/min/mHg con un VA de 7.13 L (punto A), Cuando se requirió al paciente la disminución voluntaria del VA a 5,72L (punto B) la DLco disminuyó a 34 mllmin/mmHg .Después de la administración de bleomicina y producida la lesión pulmonar (punto B') es incorrecto obtener el valor de referencia de DLcoal VA inicial normal (7.13 L, punto A) debe emplearse el correspondiente al VA obtenido por disminución voluntaria (5.72 L, punto B) de otra manera se sobrevaloraría la caída de la DLco. Por 10 tanto la DLco no disminuiría de 37 mllmin/mHg a 22 mllmin/mHg ( 41 %) sino de 34 ml/min/mHg a 22 mllmin/mHg, ( 35 % ).

En el gráfico 2) se observa que previamente a producirse la toxicidad pulmonar, la DLco/VA en el punto A era de 5,3 con un VA de 7.13 L, durante reducción voluntaria de VA a 5,72 L, la DLco/VA aumentaba a 6,07 para un VA de 5.72 L (punto B). Al medir DLco/VA luego de producida la toxicidad pulmonar (punto B') la referencia no sería la DLco a 7.13 L(punto A) sino la medición al volumen obtenido por la disminución voluntaria del VA (punto B) 5,72 L , es decir la táctica habitual subvalora los cambios producidos en la DLco/VA. (Reproducido con autorización de Chest2000; 117:752-57)

## Casos Ilustrativos

### Caso 1

Paciente de 22 años con enfermedad de Duchenne , en silla de ruedas desde los 12 años

DLco 17.30(mllmin/mmHg)	52%
VA 3.02 (L)	39%
KCO 5.74	131%

El informe tradicional diría:

- . la difusión esta disminuida en forma moderada.
- . VA está disminuido
- . la relación DLco/VA está aumentada.

Un método simple, con propósito docente para interpretar los datos es: aceptando que el descenso esperable de DLco partiendo de su valor predecible 33.26 ml/min/mmHg es, en normales, alrededor de 1/3 del observado en VA(9). Es decir siendo la caída en VA del 61 % la correspondiente en DLco sería  $61/3=20.33$  % o sea 26.5 ml/min/mmHg. Por lo tanto el valor predecible de KCO (DLCO esperable / VA actual) es  $26.5/3.02= 8.77$ . Comparándolo con el hallado en el estudio actual( KCO: 5.74 ), vemos que el KCO hallado es el 65 % ( $5.74/8.77=65$  %). Es decir 5.74 es inferior en lugar de superior a lo normal. La diferencia en menos indicaría el descenso de la DLco independiente de la restricción volumétrica y atribuible a daño alveolar y/o vascular. La realización de estos cálculos para nosotros fundamentales obviaría el error provocado por el "software" todavía no actualizado de los aparatos con cálculo automático de KCO que ignora que la restricción lo incrementa.

Por lo tanto el informe debería decir:

- La difusión está más disminuida que lo correspondiente al descenso de VA observado
- EL KCO es inferior al esperado.

Los datos observados pueden interpretarse como secundarios a disminución de la fuerza muscular con expansión pulmonar inadecuada con preservación del flujo sanguíneo y del volumen capilar. En estos enfermos la DLco disminuye y el KCO aumenta con respecto al valor esperado a capacidad pulmonar total teórica. Sin embargo el KCO es menor al valor esperado ajustado al VA actual. Puede presumirse entonces la presencia de microatelectasias asociadas a la debilidad muscular o daño alveolar y/o microvascular clínicamente inaparente.

## Caso 2

Paciente con diagnóstico de mesotelioma en la evaluación prequirúrgica y luego de neumonectomía.

### Estudio prequirúrgico:

<b>DLco 17.22 ( ml/min/mmHg)</b>	<b>76%</b>
<b>VA 3.16 (L)</b>	<b>74%</b>
<b>KCO 5.46</b>	<b>102%</b>

### Estudio postquirúrgico

<b>DLco 21.77(ml/min/mmHg)</b>	<b>95%</b>
<b>VA 2.52 (L)</b>	<b>58%</b>
<b>KCO 8.64</b>	<b>163%</b>

### En el pre-quirúrgico

La difusión esta levemente disminuida, en mayor proporción que la que se justificaría por el VA hallado y por lo tanto requiere disminución del KCO . La fisiopatología puede ser interpretada nuevamente por la pérdida de la insuflación pulmonar ( cuadro restrictivo dado por el mesotelioma) con preservación del flujo sanguíneo.

Si realizamos nuevamente los cálculos vemos que para una disminución de 26 % del VA , la Dlco esperada debería ser de 20.67 (ml/min/mmHg)y el KCO por lo tanto iguala  $20.67/3.16 = 6.54$  por lo tanto el KCO hallado es el 83% de lo esperado.

### En el post-quirúrgico

La difusión se encuentra dentro de límites normales a pesar de haber tenido una neumonectomía. Cual es la razón? A pesar de haber disminuido el VA ,parece haber mejorado la relación difusión! perfusión. Lo mas importante de recordar es que el VA disminuyó casi a la

mitad pero que el flujo circulatorio no cambia. Esto se traduce en que a pesar de tener el VA disminuido la DLco es normal y el KCO dé probablemente dentro de límites normales.

Si realizamos nuevamente los cálculos vemos que para una disminución de 42% del VA, laDLco esperada sería de 19.48 (ml/min/mmHg) y elKCO 7.73 (19.48 12.52) por lo tanto el KCO hallado es de 112% del predicho

EL cuadro fisiopatológico es completamente diferente al expresado en el primer caso porque el flujo sanguíneo permanece a niveles pre-resección pulmonar y por lo tanto se doblará el flujo por unidad de volumen. Dado que DLCO y KCO aumentan 4 %/L(9) de incremento del flujo circulatorio se espera un KCO de 120% que correspondería al doble del flujo normal (de 5 a 10 L /min).

Como vemos en el primer caso se expresan cambios relacionados a pérdida de la expansión pulmonar y en el segundo caso a pérdida de unidades pulmonares. El comportamiento es distinto ya que la preservación de Qc (volumen capilar) en el primer caso (aunque Dm disminuya) el volumen capilar permanece intacto. En el segundo caso disminuye no solo Dm sino también Qc. El KCO aumenta por 1) Expansión pulmonar incompleta tal como en enfermedades neuromusculares , de la caja torácica, pleura o inspiración insuficiente durante la medida de DLco. 2) Pérdida de unidades alveolares 3) Hemorragia alveolar 4) Aumento del flujo pulmonar (comunicación interauricular- asma).

### Tercer ejemplo:

paciente 1		paciente 2	
DLco 11.87 (ml/min/mmHg):	64%1	5.02 (ml/min/mmHg)	68%
VA 4.09 (L)	96%	2.87 (L)	59%
KCO 2.90	67%	5.24	115%

Se trata de dos pacientes con lesión pulmonar secundaria a esclerosis sistémica progresiva. La difusión se encuentra levemente disminuida en ambos casos, sin embargo el mecanismo fisiopatológico es distinto. Para explicado utilizaremos los criterios recién mencionados.

Nuevamente veremos los dos determinantes de la DLco, el VA en el primer paciente está dentro de valores normales no así el Kco que es inferior al normal por lo tanto predomina la pérdida de Vc (volumen capilar) o sea el factor vascular . El segundo caso la disminución de la DLco se explica parcialmente por la disminución del VA (DLco esperada para VA hallado 19.06). ElKCO hallado (5.24) es 78.9% del esperado para el VA medido es decir al factor restrictivo debe agregarse una lesión alveolar/o microvascular .

El KCO disminuye en: 1) el daño alveolar difuso ( fibrosis pulmonar) 2) Lesión vascular (TEP crónico recurrente - vaculitis 3)edema pulmonar, 4) "shunt" intrapulmonar ( síndrome. hépato-pulmonar)

5) Enfisema.

La difusión de CO es normalmente estimada a un VA próximo a capacidad pulmonar total (CPT). En sujetos normales laDLco disminuye y el KCO aumenta cuando el VA disminuye. Por lo tanto, la DLco es menor y el KCO mayor a volumen pulmonar menor al valor de referencia (CPT).

Las recomendaciones tales como las de la ATS no resuelven los problemas de interpretación ante la decisión si la DLco está disminuida solo debido a menor volumen pulmonar ( ajuste por VA) o por disminución del factor de permeabilidad ( KCO), ajustado también al VA.

En la restricción existen tres maneras para expresar el KCO en % de lo normal:

- 1) La forma tradicional es expresado en % de la CPT teórica.
- 2) La propuesta de Stam es expresado en % de KCO correspondiente al VA hallado obteniendo los valores teóricos de KCO de sujetos normales con reducción voluntaria del VA.
- 3) En pacientes con pérdida de unidades ( resección, relleno alveolar) el cálculo de KCO teórico se corrige aceptando desvío del flujo sanguíneo a unidades residuales. Así una neumonectomía con pulmón remanente normal y aumento al doble del flujo debería mostrar un KCO de 120 % (+4 %/L de incremento en el flujo)
- 4) No puede realizarse una predicción razonable cuando hay daño alveolar o microvascular

### Conclusiones

- La Dlco debe ser interpretada a partir de sus componentes Volumen alveolar (VA) y el coeficiente de permeabilidad (KCO).
- Las causas principales del VA disminuido son a) expansión pulmonar incompleta (caso 1). B) pérdida, circunscripta o limitada de unidades alveolares (el pulmón remanente es normal)( caso 2) c) pérdida difusa de unidades pulmonares ( el pulmón remanente es anormal) (caso 3)
- Las principales causas de disminución del KCO son las enfermedades pulmonares difusas (especialmente la neumopatía intersticial), la enfermedad vascular del pulmón y el enfisema.
- Valores de KCO superiores a los normales tradicionales (calculados para VA normal y carentes de adecuación al VA hallado) son esperables en la expansión incompleta (debilidad muscular) en la pérdida de unidades (resección) con pulmón remanente normal, en la hemorragia alveolar y en el aumento del flujo circulatorio pulmonar( ej. ejercicio) .

A modo de guía práctica intentaremos hacer una secuencia a realizar en la evaluación de un estudio de difusión.

- Evaluar la información clínica relevante
- Determinar en caso de disminución de la Dlco, la Dlco esperada para el VA medido. (en sujetos normales durante la disminución voluntaria del VA la disminución de la Dlco es un tercio de la caída del VA). Este nuevo valor de Dlco considerado el 100 % , ya que se trata de la Dlco que tendría una persona sin patología con menor volumen pulmonar.
- Si esta corrección no es suficiente para explicar la alteración de la Dlco el Kco debe estar comprometido.
- Como determinar el Kco? Los software utilizan la Dlco esperada / VA esperado o sea CPT . Este valor considerado el 100% no debe utilizarse en la actualidad. Nuestro nuevo teórico será la Dlco calculada previamente (para el VA medido)/ el VA medido con el cual debe ser comparado el valor medido.
- Evalúe la causa de la alteración del Kco y redacte su diagnóstico funcional en forma clara y concisa de modo de ser útil para el médico tratante.

### Bibliografía

- 1) Krogh M. The diffusion of gases through the lungs of man. JPhysiol1915; 146: 271-96.
- 2) Haldane JS. Respiration. New Haven, Yale University Press 1922.
- 3) Stam H, Hrachovina V, Stijnen T, Versprille A. Diffusing capacity dependent on lung volume and age in normal subjects. J ApplPhysiol1994; 76: 2356-63.
- 4) Hughes Pride N. In defence of the carbon monoxide transfer coefficient KCO (TLN A). Eur

RespJ.2001; 17: 168-74.

5) Roughton FJW, Forster RE. Relative importance of diffusion and chemical reaction in determining rate of exchange of gases in the human lung. *J Appl Physiol* 1957; 11: 290-302.

6) Tamhane RM, Johnson RL, Hsia CCW. Pulmonary membrane diffusing capacity and capillary

blood volume measured during exercise from nitric oxide uptake. *Chest* 2002; 120: 1850-56.

7) Stam H, Splinter TA W, Versprille A. Evaluation of pulmonary diffusion capacity in patients with restrictive lung disease. *Chest* 2000; 117: 752-57.

8) Pride NB. *Lung function Tests*. WB Saunders Londres, 1999 pag 103 Y 263.