

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Test de respiración única para la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) y su interpretación en enfermedades autoinmunes. Historia y bases fisiológicas

Single breath carbon monoxide diffusing capacity (DLCO) test and its interpretation in autoimmune diseases. History and physiological basis.

Sergio Alexander Mora Alfonso¹, Juan Manuel Bello Gualtero¹, John Londoño², Rafael Raúl Valle-Oñate³, Gerardo Quintana⁴

Resumen

El test de respiración única para la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) tiene una larga historia desde su nacimiento por Krogh y Krogh en 1909 hasta la primera publicación, describiendo una técnica estandarizada para la medición de la capacidad de difusión (DLCO) por Ogilvie en 1957. El test de DLCO fue inicialmente ideado como una herramienta fisiológica para evaluar el concepto (ahora abandonado) de que el pulmón, al igual que la vejiga natatoria de algún pez marino de agua profunda, podía secretar oxígeno en contra del gradiente normal de tensión provisto por el aire inspirado.

El test de DLCO fue introducido como una prueba clínica por Marie Krogh en 1915, pero la medida nunca engranó debido a que los métodos de medición del monóxido de carbono eran muy engorrosos. En los años cincuenta con la introducción del medidor infrarrojo de monóxido de carbono (CO) (desarrollado en Alemania en la Segunda Guerra Mundial), el interés en el test de DLCO revivió y varios métodos para realizar el test de DLCO en pacientes con enfermedades pulmonares se aplicaron, usándose varios métodos en estado estable, la respiración única y las técnicas de reinhalación.

Palabras clave: intercambio de gases, membrana, difusión, test de respiración única para la capacidad de difusión de monóxido de carbono, (DLCO), pruebas de función pulmonar, enfermedades autoinmunes.

- 1 Médico Internista, Reumatólogo, Universidad Militar Nueva Granada. Hospital Militar Central y Hospital Universitario de La Samaritana (E.S.E).
- 2 Médico Internista, Reumatólogo, Servicio Reumatología. Hospital Militar Central. Universidad de la Sabana, Grupo de Investigación de Espondiloartropatías.
- 3 Médico Internista, Reumatólogo, Profesor titular de Reumatología Universidad Militar Nueva Granada, Jefe servicio de Reumatología Hospital Militar Central, Bogotá.
- 4 Médico Internista, Reumatólogo y Epidemiólogo Clínico, Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia y Universidad de los Andes, y Servicio de Reumatología, Fundación Santa Fe de Bogotá.

Correspondencia: Sergio Alexander Mora Alfonso, MD, Unidad de Reumatología – Medicina Interna, Hospital Universitario De La Samaritana Piso 5, Carrera 8 No 0-55, Bogotá, Colombia.
E-mail: HYPERLINK "mailto:sergiomora3@hotmail.com"

Los autores declaran no presentar ningún conflicto de interés al momento de la redacción del manuscrito.

Recibido: 8 de octubre de 2010
Aceptado: 27 de enero de 2011

Summary

The single breath test of carbon monoxide (CO) uptake has a long history /from its birth by Krogh and Krogh in 1909 to the first publication describing a standardized technique for the diffusing capacity measurement (DLCO) by Ogilvie in 1957. The DLCO was devised originally as a physiological tool to test the notion (now abandoned) that the lung, like the swim bladder of some deep-sea fish, could secrete oxygen against the normal tension gradient provided by inspired air.

The DLCO was introduced as a clinical test by Marie Krogh in 1915, but the measurement never caught on because methods of measuring carbon monoxide were so cumbersome. In the 1950s, with the introduction of the infra-red CO meter (developed in Germany, in World War II) interest in the DLCO revived, and several different methods for measuring DLCO in patients with pulmonary diseases were in use various steady state methods, the single breath and rebreathing techniques.

Key words: gas exchange, pulmonary, membrane, diffusion, single-breath carbon monoxide diffusing capacity, (DLCO), pulmonary function tests, autoimmune diseases.

Introducción

El test de respiración única para la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) ha demostrado ser un indicador sensible del intercambio gaseoso; es anormal en entidades como enfermedad pulmonar intersticial, enfermedad pulmonar vascular y enfisema. La capacidad de difusión, la espirometría y los gases arteriales son los test de función pulmonar más aceptados y ampliamente usados para la evaluación y tratamiento de pacientes con compromiso pulmonar. Se hace necesario el entendimiento y profundización de los conceptos básicos e interpretativos de estas pruebas diagnósticas que hacen parte del transcurrir diario del reumatólogo y que en su gran mayoría son desconocidas y poco entendidas. En el ámbito de la reumatología, en entidades como la esclerosis sistémica y enfermedades autoinmunes, cobran un valor importante en la detección temprana y el seguimiento de los pacientes; es de vital importancia el entendimiento de su fundamento e interpretación, que en un contexto clínico nos permiten ofrecer un adecuado tamizaje, seguimiento y pronóstico en este grupo poblacional.

La siguiente revisión se fundamenta en los aspectos fisiopatológicos de la DLCO, así como en las técnicas estandarizadas para su adecuada toma y concepción; culmina en una segunda parte, con la forma de interpretación de acuerdo con "modelos" de enfermedades que nos orientan hacia una forma interpretativa adaptada y no solo a una descripción tácita del examen, sino, por el contrario, "analítica" del mismo.

1. Historia

El test de respiración única para capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO), también llamado factor de transferencia (TLCO), tiene una larga historia. Su nacimiento comprende desde la introducción por Marie y August Krogh en dos publicaciones¹⁻³ hasta la primera publicación que describe una técnica estandarizada para la medición de la DLCO, en 1957, por Ogilvie⁴. La DLCO fue adoptada como un test clínico por Marie Krogh en 1915², pero la medida nunca tuvo acogida a causa de lo engorroso de los métodos para la medición del monóxido de carbono. Fisiológicamente, sus medidas mostraron que un oxígeno suficiente (por extrapolación con el CO) difundía pasivamente del gas hacia la sangre sin la necesidad de postular la secreción de oxígeno, la cual era una teoría popular para este tiempo. La técnica de medición postulada para el DLCO fue rechazada hasta el advenimiento del medidor de CO infrarrojo en la década de los cincuenta. Ogilvie⁴ publicó una técnica estandarizada para un "Krogh modificado" sobre la medición del DLCO, el cual se convirtió eventualmente en el método de elección en los laboratorios de función pulmonar. La ecuación de Roughton-/Forster⁵ fue un paso importante conceptualmente: dividió los componentes de la difusión del oxígeno (O_2) y del monóxido de carbono (CO) a través de la membrana alveolo-capilar en un componente de membrana (D_M) y el componente de las células rojas ($\theta \cdot V_c$), donde θ es la DLCO (o DLO_2) por

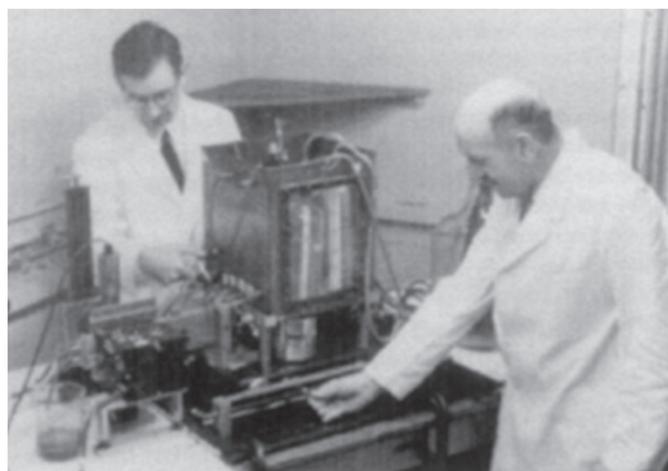
ml de sangre (medida in vitro), y V_c es el volumen capilar pulmonar. Esta ecuación fue basada en la cinética del O_2 y CO con la hemoglobina (Hb) en solución y con la sangre total⁶⁻¹² y sobre la relación de la PO_2 alveolar y $1/DLCO$. Posteriormente la relación entre $DLCO_2$ por Lilienthal en 1946¹³ y $DLCO$ fue definida. Más recientemente, la medición de la capacidad de difusión del óxido nítrico (DLNO) ha sido descrita. El compo-

nente de membrana ($1/D_M$) de la $DLNO$ y la $DLCO_2$ es una parte importante de todo el conjunto de la resistencia a la difusión y para el $DLCO$ $1/\theta \cdot V_c$ probablemente es el factor más importante en la limitación en el paso de la transferencia.

El término $DLCO$ no es, estrictamente hablando, una medida de la capacidad de difusión dado que la "difusión" implica que la captación del CO es atribuible a la difusión sola y el término "capa-

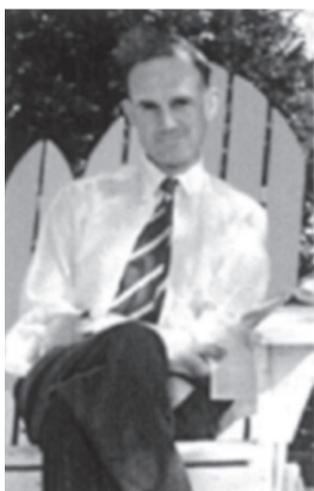


August and Marie Krogh



R. E. Forster

F.J.W. Roughton



C.M. Ogilvie



D.V. Bates



H. Hartridge

Figura 1. August y Marie Krogh fueron los creadores de la técnica de $DLCO$ sb (respiración única) en 1909-1915; la versión moderna fue descrita por Ogilvie, et al. (1957). La $DLCO$ ss (estado estable) fue propuesta por Bates (1952), Bates et al. (1955, 1956). El análisis de D_M y $q \cdot V_c$ fue descrito por Roughton y Forster (1957), y las primeras mediciones de O_2 y CO en combinación con Hb fueron realizadas por Hartridge y Roughton (1923).

Tomado de: Hughes JMB, Bates DV. Respiratory Physiology & Neurobiology 2003;138:115-142.

cidad" implica un límite máximo. Ninguna de estas implicaciones es correcta. El término factor de transferencia (TLCO) fue propuesto en 1965 y se ha convertido en un término estándar en varios lugares fuera de Norteamérica¹⁴. El entendimiento de esta prueba aporta importantes conocimientos sobre el comportamiento y pronóstico de entidades reumatológicas que nos competen en el diario transcurrir del ejercicio clínico, lo cual hace necesaria su profundización y su análisis.

2. Fisiología de la difusión

Para el cumplimiento de la función primordial pulmonar, es decir, un adecuado intercambio de gases para suplir las necesidades orgánicas, se necesita que el oxígeno (O₂) cruce la membrana respiratoria, para luego disolverse en los tejidos, y así, entonces, difundirse en plasma hacia los capilares pulmonares.

Los fenómenos de transporte son aquellos procesos en los que hay una transferencia neta o transporte de materia, energía o momento lineal

en cantidades grandes o macroscópicas. Estos fenómenos físicos tienen rasgos comunes que pueden ser descritos mediante la ecuación diferencial para la propagación unidimensional¹⁵.

$$\frac{\partial \Psi}{\partial t} = \alpha \frac{\partial^2 \Psi}{\partial x^2}$$

Donde α es una constante característica de cada situación física y Ψ es el campo correspondiente al fenómeno de transporte de que se trata.

Históricamente, la ecuación que describe la difusión se denomina ley de Fick (Figura 2). El campo Ψ describe la concentración de soluto en el disolvente y la constante $\alpha=D$, donde D es el coeficiente de difusión. La difusión se establece siempre que exista un gradiente o diferencia de concentración entre dos puntos del medio.

La ecuación que describe la conducción térmica se conoce como ley de Fourier; en este caso el campo Ψ es la temperatura T , y el coeficiente $\alpha=K/(rc)$, donde K es la conductividad térmica, r la densidad y c es el calor específico del material. La conducción del calor se establece siempre que

Procesos de Difusión

Estructura de los procesos de difusión.

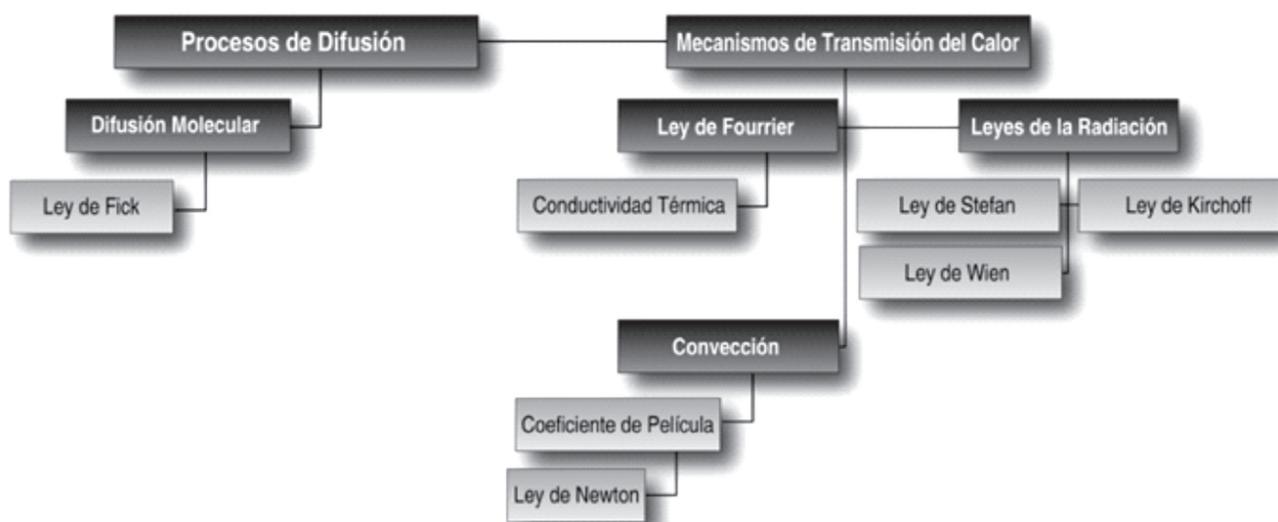


Figura 2. Esquematación de los procesos de difusión. Nótese dentro de la difusión molecular la ley de Fick. Modificado de Lavenda B. El movimiento browniano. Investigación y Ciencia. 1985; abril, núm. 103.

exista un gradiente o diferencia de temperaturas entre dos puntos de una barra metálica.

El intercambio gaseoso pulmonar depende, entonces, de propiedades físicas, específicamente de la **difusión**, entendida ésta como el movimiento de moléculas individuales desde áreas de alta concentración hacia áreas de baja concentración por un movimiento estocástico (Figura 3)¹⁵.

Los procesos de difusión son entendidos dentro de varias subclases:

1. Los procesos de difusión "en sí", en donde están los elementos de difusión molecular explicados por las leyes de Fick.
2. Mecanismos de transmisión del calor, y dentro de éstos los procesos:
 - Conducción del calor: ley de Fourier, conductividad térmica.
 - Convección del calor: ley de enfriamiento de Newton.
 - Radiación térmica: cuerpo negro (leyes de Kirchhoff, Wein y Stefan-Boltzmann).

Los procesos de difusión a nivel pulmonar están expresados por la ley de Fick (Adolph Fick, 1829-1901) Para la explicación de esta ley se hace necesario el conocimiento de ciertos conceptos:

La experiencia nos demuestra que cuando abrimos un frasco de perfume o de cualquier otro líquido volátil, podemos olerlo rápidamente en un recinto cerrado. Decimos que las moléculas

del líquido después de evaporarse se difunden por el aire, distribuyéndose en todo el espacio circundante. Lo mismo ocurre si colocamos un terrón de azúcar en un vaso de agua: las moléculas de sacarosa se difunden por toda el agua. Estos y otros ejemplos nos muestran que para que tenga lugar el fenómeno de la difusión, la distribución espacial de moléculas no debe ser homogénea, debe existir una diferencia o gradiente de concentración entre dos puntos del medio.

Supongamos que su concentración varía con la posición a lo largo del eje X. Llamemos J a la densidad de corriente de partículas, es decir, al número efectivo de partículas que atraviesan en la unidad de tiempo un área unitaria perpendicular a la dirección en la que tiene lugar la difusión.

El paso de sustancias a través de la membrana implica la existencia de flujos. Un flujo es la cantidad de sustancia que pasa en dirección perpendicular a través de un área definida de una superficie por unidad de tiempo, y la cual se designa por J y se expresa en *moles/m²/s*, aunque en el caso de membranas celulares se suelen usar unidades modificadas como *moles/s por célula*, *moles/s por litro de células*, etc.; como unidad de tiempo, en lugar de segundos, se pueden usar minutos, horas, días, etc.

La ley de Fick afirma que la densidad de corriente de partículas es proporcional al gradiente de concentración.

$$J = D \frac{\partial n}{\partial x}$$

Si el flujo se expresa en moles/m²/s, D se expresa en m²/s

D = coeficiente de difusión molecular (m²/s).

$\partial n / \partial x$ = Gradiente de concentración.

J = Flujo de partículas que por unidad de tiempo atraviesan una superficie unidad (1/m²s).

La constante de proporcionalidad se denomina coeficiente de difusión D y es característico tanto del soluto como del medio en el que se disuelve.

La acumulación de partículas en la unidad de tiempo que se produce en el elemento de volumen

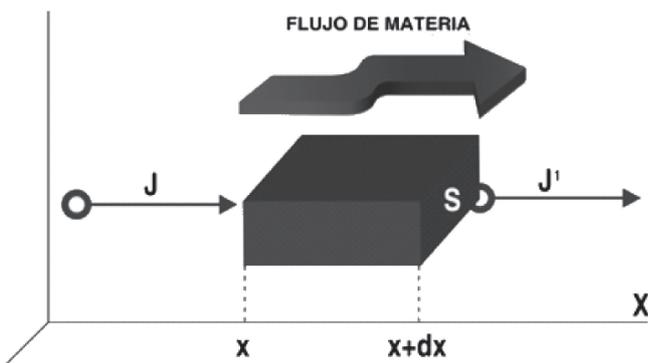


Figura 3. Esquemización del proceso de difusión.

Modificado de: Lavenda B. El movimiento browniano. Investigación y Ciencia. 1985; abril, núm. 103.

$S \cdot dx$ es igual a la diferencia entre el flujo entrante J_S , menos el flujo saliente $J'S$; es decir:

$$J_S - J'S = \frac{\partial J}{\partial x} S dx$$

La acumulación de partículas en la unidad de tiempo es:

$$(S dx) \frac{\partial n}{\partial t}$$

Igualando ambas expresiones y utilizando la Ley de Fick se obtiene:

$$\frac{\partial}{\partial x} \left(D \frac{\partial n}{\partial x} \right) = \frac{\partial n}{\partial t}$$

Ecuación diferencial en derivadas parciales que describe el fenómeno de la difusión. Si el coeficiente de difusión D no depende de la concentración:

$$\frac{1}{D} \frac{\partial n}{\partial t} = \frac{\partial^2 n}{\partial x^2}$$

Con respecto a la aplicación de la ley de Fick a nivel pulmonar, la sangre debe estar expuesta a una tensión de gas por un tiempo finito para lograr el equilibrio entre dicho gas y las fases líquidas. Así, el tiempo requerido para el equilibrio está en función del área de contacto entre el líquido y el gas (área de superficie), la solubilidad, las propiedades de difusión del gas y el gradiente de difusión¹⁶. Normalmente la sangre gasta 0,75 segundos en el viaje de los capilares pulmonares hacia los pulmones¹⁶. Esto es expresado según fórmula:

$$V_{gas} = \frac{A \cdot D \cdot x}{T} (P_1 - P_2)$$

Y donde D :

$$D \propto \frac{\text{solubilidad}}{\sqrt{PM}}$$

V_{gas} = volumen de gas que se difunde a través de una membrana de tejido por unidad de tiempo (ml/min).

A = área de superficie de la barrera disponible para la difusión.

T = grosor de la membrana.

$P_1 - P_2$ = diferencia de presión parcial del gas entre la membrana.

PM = peso molecular del gas.

Por tanto, el volumen de un gas por unidad de tiempo a través de la barrera alveolo-capilar es

directamente proporcional a la superficie del tejido, a la constante de difusión y a la diferencia de presión parcial del gas entre los dos lados, e inversamente proporcional al espesor de la membrana (Figura 4). Esta constante de difusión que depende de las propiedades de la membrana y de cada gas en particular es proporcional a la solubilidad del gas e inversamente proporcional a la raíz cuadrada de su peso¹⁷.

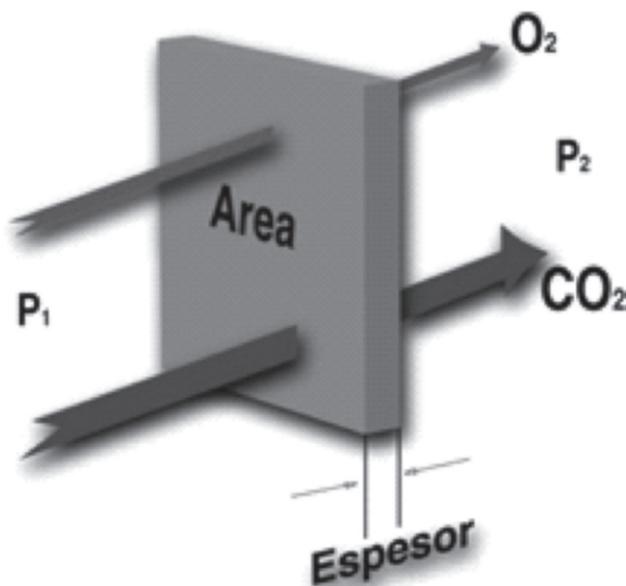


Figura 4. Difusión a través de una lámina de tejido. La cantidad de gas transferido es proporcional al área (A), a una constante de difusión (D) y a la diferencia de presión parcial ($P_1 - P_2$), e inversamente proporcional al espesor (T).

Modificado de Fisiología respiratoria West 7.º edición.

La barrera hematogaseosa o alveolocapilar es el punto final donde se realiza este intercambio gaseoso. Se compone de una capa fina de 0,3 mm de grosor, conformada por el surfactante pulmonar, la célula epitelial alveolar, la membrana basal, el intersticio, el endotelio vascular y el plasma¹⁸ (Figura 5).

Para realizar este correcto intercambio gaseoso se requiere una adecuada ventilación alveolar, una correcta difusión de gases entre los alvéolos y los capilares, un adecuado aporte sanguíneo pulmonar y una apropiada concentración de hematíes y hemoglobina.

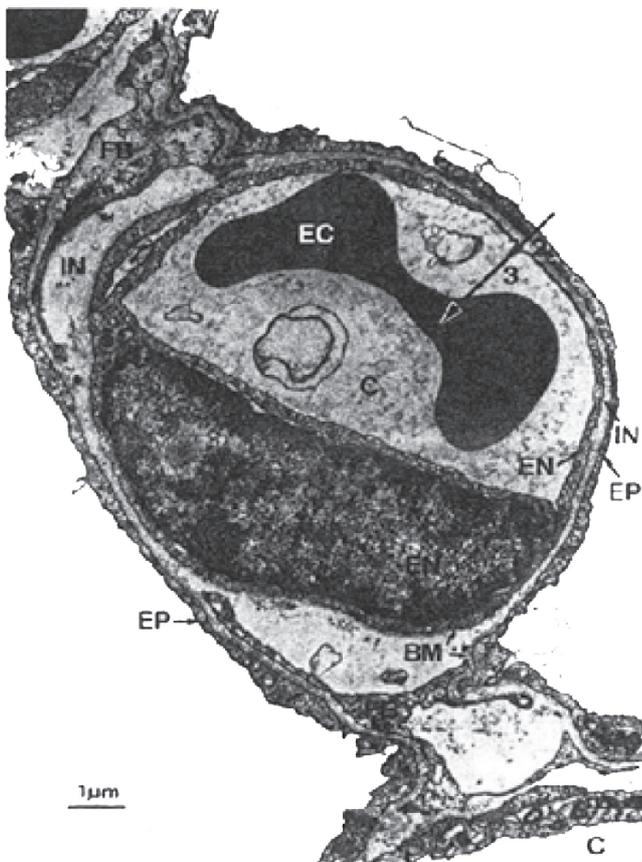


Figura 5. Micrografía electrónica mostrando un capilar pulmonar (C) en la pared alveolar. La flecha indica el trayecto de difusión desde el aire alveolar hasta el eritrocito (EC) y comprende la capa de sustancia tensoactiva (no mostrada), el epitelio alveolar (EP), el intersticio (IN) el endotelio capilar (EN). También se visualizan los fibroblastos (FB) y la membrana basal (BM).

Tomado de Fisiología respiratoria West 7.ª edición.

Para realizar estas mediciones el gas utilizado debe cumplir dos funciones fisiológicas básicas: 1) capacidad de difusión a través de la barrera alveolo-capilar y 2) capacidad de transporte por la hemoglobina¹⁸.

Los gases que poseen estas propiedades son el oxígeno (O₂) y el monóxido de carbono (CO). Este último tiene alta solubilidad (20 veces más soluble que el oxígeno) y es 210 veces más afín por la hemoglobina, combinándose químicamente a ésta; la presión parcial del CO de la sangre

capilar pulmonar no se aproxima a la presión parcial del mismo en los alvéolos en el tiempo que la sangre queda expuesta al CO alveolar¹⁷.

3. Limitantes de la difusión y la perfusión

El monóxido de carbono se desplaza por la barrera hemato-gaseosa desde el gas alveolar hasta la célula; esto lo hace con gran afinidad por la hemoglobina y con gran captación del gas por la célula sin aumentar la presión parcial. Por tanto la cantidad de CO que pasa a la sangre se limita por las propiedades de difusión y no por la cantidad de sangre¹⁹.

En ejercicio severo, el flujo sanguíneo pulmonar se aumenta, y el tiempo de paso del eritrocito por el capilar es de 3/4 de segundo y se puede reducir hasta 1/3 de este valor; así, el tiempo disponible para la oxigenación es mucho menor. La transferencia de CO está limitada básicamente por la difusión; por lo tanto, es el gas ideal para la evaluación de dicha propiedad (Figura 6).

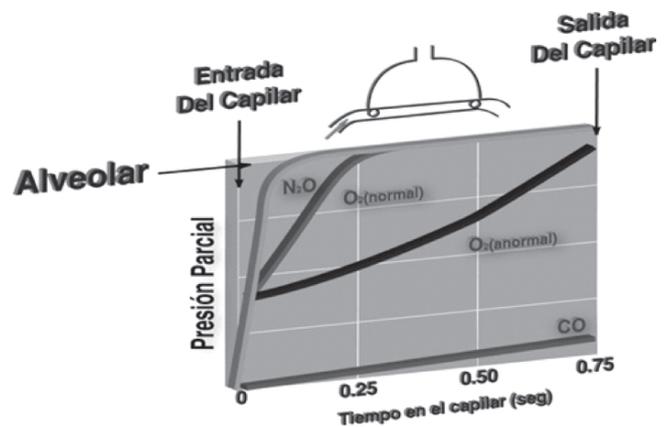


Figura 6. Captación de monóxido de carbono, óxido nitroso y oxígeno a lo largo del capilar pulmonar. La presión parcial en sangre del óxido nitroso alcanza la del gas alveolar de manera muy temprana en el capilar; así, la transferencia de este gas está limitada por la perfusión. En cambio, la presión parcial del monóxido de carbono está casi sin cambios y la transferencia está limitada por la difusión. La transferencia del oxígeno puede ser limitada por la perfusión o parcialmente por la difusión, dependiendo de las condiciones.

Modificado de Fisiología respiratoria West 7.ª edición.

La barrera hemato-gaseosa anatomopatológicamente es muy compleja y no es posible medir su grosor y área in vivo; por tanto, se puede reformular la ecuación de Fick:

$$V_{gas} = D_L \cdot (P_1 - P_2)$$

Donde D_L es la capacidad de difusión del pulmón; incluye superficie, grosor y propiedades de difusión de la lámina y el gas. Así mismo, la presión parcial del CO en sangre capilar es muy pequeña y se puede despreciar así:

$$D_L = V_{CO} / (P_1 - P_2)$$

Reexpresando: $D_L = V_{CO} / P_A \text{ CO}$

Entonces la capacidad de difusión del pulmón para el CO es el volumen de CO expresado en mililitros por minuto por cada milímetro de mercurio (mmHg) de presión parcial alveolar.

4. Índices de reacción con la hemoglobina

La distancia desde la pared alveolar hasta el centro del glóbulo rojo excede a la pared de la misma y algo de la resistencia a la difusión está dentro del capilar. Existe la resistencia causada por la tasa o índice de reacción finita del CO con

la hemoglobina dentro del glóbulo rojo. Así, la captación de CO se produce en dos etapas: 1) difusión del CO a través de la barrera hemato-gaseosa (incluido plasma e interior del eritrocito) y 2) la reacción del CO con la hemoglobina. Es posible sumar las dos resistencias para obtener una resistencia "total"¹⁹.

Recordando la fórmula: $D_L = V_{gas} / (P_1 - P_2)$

La inversa de D_L es la diferencia de presión dividida por el flujo y es análoga a la resistencia eléctrica, por tanto la resistencia de la barrera hematogaseosa es $1 / D_M$ ($M =$ membrana). El índice de reacción del CO con la hemoglobina es igual a q (tasa en ml por min de CO que se combina con un ml por mmHg de presión parcial de CO). Esto es análogo a la "capacidad de difusión" de un ml de sangre si se multiplica por el volumen de sangre capilar (V_c), esto da la "capacidad de difusión" efectiva del índice de reacción del CO con la hemoglobina. El inverso de esta describe la resistencia de la reacción: $1 / (\theta \cdot V_c)$, por tanto la resistencia total es (Figura 7)¹⁸.

$$1 / D_L = 1 / D_M + 1 / (\theta \cdot V_c)$$

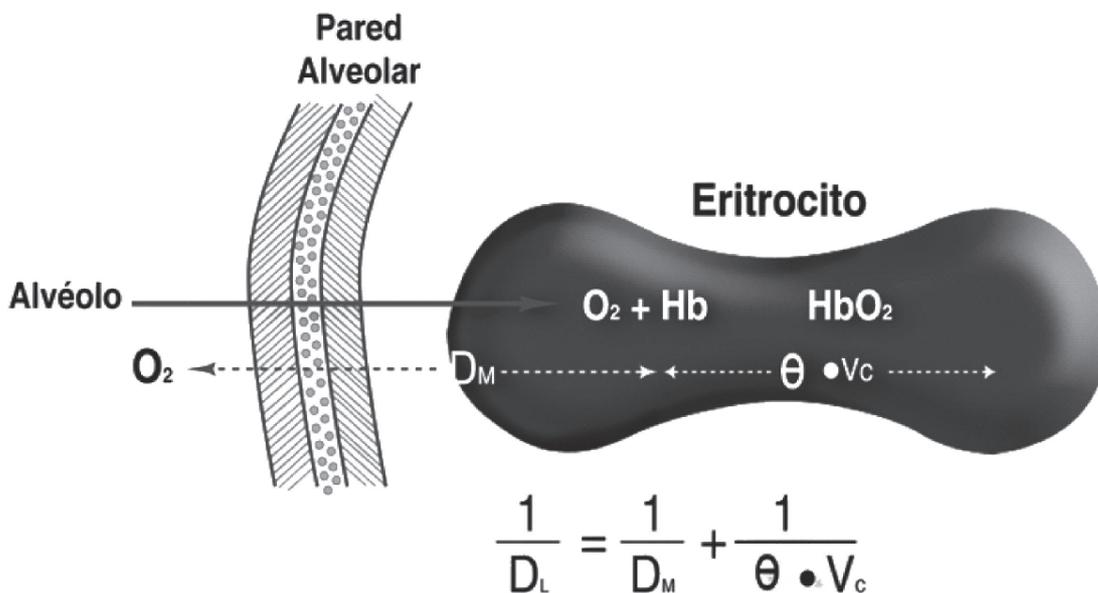


Figura 7. Capacidad de difusión del pulmón D_L . Está conformado por dos componentes, el primero relacionado con el proceso de difusión en sí y el otro relacionado al tiempo que toma el O_2 o el CO en reaccionar con la hemoglobina.

Modificado de Fisiología respiratoria West 7.ª edición.

Las resistencias de la membrana y los componentes de la sangre son casi iguales, así la reducción del volumen de sangre capilar puede reducir la capacidad de difusión del pulmón. El q para el CO está disminuido si se respira una mezcla rica en O₂, y la capacidad de difusión medida se reduce con la inhalación de oxígeno; por tanto se puede determinar por separado D_M y V_C mediante la capacidad de difusión de CO para varios valores de PO₂²⁰.

5. ¿Cómo realizar adecuadamente la difusión de monóxido de carbono?

La eficiencia pulmonar para transportar el oxígeno a través de la membrana alveolo-capilar a la hemoglobina dentro del eritrocito es evaluada por medio de la difusión de monóxido de carbono (DLCO) ya que este compuesto sigue la misma vía del oxígeno y su captación es relativamente fácil de seguir, aunque guarda diferencias con el mismo con respecto a su solubilidad en los gases dentro de los fluidos intracelulares y en cuanto a su afinidad con la hemoglobina¹⁹.

Hay otros métodos aparte de la respiración única de DLCO para medir el transporte de monóxido de carbono pero actualmente es el método de respiración única de DLCO el de más aceptación clínica por que²⁰:

1. Tiene más amplia difusión.
2. Se ha estandarizado por varias sociedades respiratorias y del tórax.
3. Hay valores de referencia ampliamente aceptados.
4. La mayoría de sistemas comerciales usan este método.
5. Varios estudios clínicos respaldan su uso.

Para la realización adecuada del examen se debe tener en cuenta el cálculo de la capacidad de difusión, la medición de la capacidad de difusión y la calibración de equipo.

Lo que se intenta conocer es cuánto del CO inhalado pasa a la sangre. Dado que otros mecanismos como la aidez de la hemoglobina para el CO, el volumen capilar y las anomalías ventilación/perfusión (V/Q), y no la mera difusión, son el mecanismo principal por el cual la DLCO se

altera, algunos autores prefieren denominar a este parámetro como TLCO cambiando la palabra "difusión" por "transferencia" ya que esta se ajusta mejor a la alteración fisiopatológica¹⁴. De hecho, si tenemos en cuenta que la capacidad de difusión del CO (DLCO) es la conductancia (inversa de la resistencia) del CO para llegar desde el alveolo a la sangre y que las barreras que el CO debe atravesar para llegar desde el alveolo hasta la sangre constituyen resistencias en serie y si consideramos que la resistencia total (1/DLCO) es la suma de dos componentes, entonces la resistencia de la membrana alveolo-capilar (1/Dm) y la resistencia de la sangre (1/θ*Vc) podemos expresarlas como¹⁸:

$$1/DL = 1/Dm + 1/\theta*Vc$$

Donde Vc es el volumen capilar pulmonar y θ una constante que representa la capacidad de ganancia de CO por cada unidad de volumen de sangre. Obviamente como difusión solo puede ser considerado el primero de los términos de la suma ya que el segundo (1/θ*Vc) afecta la transferencia del CO pero no puede ser considerado como difusión, entendida como pasaje de un gas a través de una membrana²⁰.

5.1. Cálculo de la capacidad de difusión

El test de respiración única DLCO es un método ampliamente distribuido con sistemas computarizados para el procedimiento. Se dispone de un gas trazador (helio-He, metano-CH₄ o neón-Ne) que además se usa para medir la dilución inicial del CO inhalado y estimar el volumen alveolar. La ecuación fundamental para calcular DLCO es²⁰:

$$DLCO = \frac{V_{CO}}{P_{ACO} - P_{\bar{CO}}}$$

V_{CO} : Tasa de desaparición de CO

P_{ACO} : Concentración alveolar de CO determinada al medir el gas exhalado después de despejar el espacio muerto (tráquea y vías aéreas superiores)

P_{CO} : Presión parcial de CO sanguínea que se aproxima a cero. Con lo que queda la ecuación así:

$$DLCO = \frac{V_{CO}}{P_{ACO}}$$

En estados Unidos la unidad de DLCO es mL CO /min/ mm de Hg; la unidad del sistema internacional es mmol/min/ kPa (El pascal (Pa) es la unidad de presión del Sistema Internacional de Unidades. Se define como la presión que ejerce una fuerza de un newton sobre una superficie de un metro cuadrado normal a la misma) y en Europa el test se llama factor de transferencia de CO. La siguiente ecuación convierte entre las dos unidades:

$$DLCO = 2.986 \times T_{LCO_{(ST)}}$$

5.2 Medida de la capacidad de difusión

El sujeto inhala un gas de prueba que contiene 0,3% de CO y un trazador (usualmente 0,3% CH₄, 0,5% Ne, 1-5% He). Las medidas se realizan con las concentraciones exhaladas de CO y el trazador después de una pausa respiratoria de cerca de diez segundos.

La Sociedad Americana del Tórax (ATS)²¹ ha estandarizado estas técnicas permitiendo la comparación de medidas entre los diferentes laboratorios de función pulmonar, aunque se encuentran diferencias entre observaciones individuales con una variación hasta de un 50%, explicadas por diferencias técnicas del procedimiento que disminuyen cuando se corrigen²².

Los factores de interacción en las medidas son:

1. Paciente y dispositivo: con respecto al paciente, no debe haber ingerido ningún alimento en las dos horas previas, realizado ejercicio extenuante, presentado infecciones respiratorias recientes o consumido bebidas alcohólicas. El paciente debe tener acceso a un espirómetro para el cálculo de la Capacidad Vital (CV) y prestar colaboración siguiendo las instrucciones.
2. Técnico y paciente: al paciente se le debe explicar claramente el procedimiento con el fin de obtener buenos resultados.
3. Técnico y dispositivo: realizar las calibraciones respectivas, observar en la pantalla los patrones de respiración antes de realizar el test, etc.

Antes de la realización de la prueba se debe calibrar la precisión de las medidas del instrumento acerca del tiempo y volumen de los gases evaluados²³.

Los pasos son:

1. Paciente sentado en posición cómoda en un cuarto cerrado.
2. Oclusores nasales.
3. Colocar máscaras faciales conectadas a válvulas.
4. Pre-respiración: se le indica al paciente exhalar (activación de las válvulas) e inhalar completamente el gas de prueba en menos de dos segundos.
5. Evitar maniobras de Valsalva (disminuye la sangre al pulmón y disminuye los valores de DLCO) y de Müller (recluta sangre al pulmón y aumenta los valores de DLCO).
6. Periodo de pausa respiratoria de diez segundos.

Los dispositivos pueden mostrar en la pantalla las curvas respiratorias y representar la pausa inspiratoria. La American Thorax Society (ATS) recomienda cinco minutos de periodo de espera entre mediciones para facilitar el lavado del gas en los pulmones y el circuito²¹.

Los resultados pueden ser afectados por variables dependientes de la técnica:

1. **Volumen inspirado:** es crítico para la prueba. Si la inhalación es menor del 90% de la capacidad vital de DLCO medida en el paciente, puede ser inapropiadamente baja con mal interpretación en los resultados.
2. **Duración de pausa respiratoria y método de cálculo:** en 1987 se recomiendan las guías de Ogilvie o de Jones y Mead²⁴ para medir el tiempo de pausa respiratoria ya que producen tiempos de pausa dentro de 1%. Las guías de la ATS recomiendan este método ya que dan menos sobre estimación del DLCO cuando hay obstrucción de la vía aérea.
3. **Condición de la pausa respiratoria:** debe ser relajada contra la glotis o válvula

cerrada y evitar las maniobras de Valsalva o de Müller.

4. **Volumen de lavado suficiente:** es importante ya que la contaminación del gas alveolar con el gas experimental dentro del espacio aéreo puede incrementar las concentraciones del gas trazador y CO en la muestra alveolar, causando subestimación de la DLCO²³. Los volúmenes de lavado excesivos retardan la muestra alveolar, incrementan el tiempo de pausa respiratoria y causan subestimación del valor de DLCO. La recomendación es usar un volumen de lavado de 0,75 a 1 litro.
5. **Análisis del gas:** el gas inspirado es una mezcla que contiene CO, oxígeno, nitrógeno y un gas trazador. Existen varios tipos de analizadores de CO incluyendo absorción por infrarrojo, células electroquímicas, cromatografía de gases y espectrómetro de masas. El analizador de absorción infrarrojo es el más comúnmente usado, aunque el analizador utilizado puede variar según el gas trazador empleado²³.
6. **Método de medición del volumen alveolar:** el método más usado es el que calcula el volumen alveolar en una respiración única por medio del cálculo del volumen inspirado (por Concentración del gas trazador inspirado/Concentración de la muestra del gas trazador alveolar)²¹.
7. **Sistemas de análisis computacional:** el software empleado para el cálculo de DLCO puede alterar los resultados, causando hasta un 40% de diferencia en los resultados²⁵.
8. **Altitud y el gas de prueba:** la capacidad de difusión incrementa cuando la presión inspirada de oxígeno cae, ocasionando un cambio de 0,31% por cambio de mmHg en la presión de oxígeno. Las recomendaciones actuales indican tener un 17% a un 18% de oxígeno en el gas de evaluación, y la ATS recomienda 21% de oxígeno para laboratorios a nivel del mar. Un método alternativo para controlar el efecto de la altitud en la DLCO al usar una mezcla

de gas al 21% es usar la siguiente ecuación: DLCO ajustado para altitud = DLCO X(1+0,0031 X [Po₂ - 150]) (Po₂ estimada = 0,21[PB-47])²¹.

5.3. La forma de obtener una buena medida de la CV

Depende de la calidad en la realización de la espirometría:

- a. Inspiración completa.
- b. Espiración forzada rápida.
- c. Exhalación mínimo en seis segundos.
- d. Al menos tres ensayos aceptables
- e. La reproducibilidad de los dos mejores ensayos debe ser +/- 200 mL de la capacidad vital forzada y del volumen expirado forzado en el primer segundo.

Los resultados se afectan por las siguientes variables fisiológicas:

1. **Concentración de hemoglobina:** la capacidad de difusión varía de acuerdo con la concentración de hemoglobina. Las guías actuales de la ATS recomiendan la aproximación de Cotes²¹, como se explica en adelante.
2. **Concentración de carboxihemoglobina:** las concentraciones de COHb reducen la DLCO en dos formas: primero, reduciendo los sitios disponibles para unión a la Hb y segundo, incrementando la presión parcial de CO en la sangre alveolo-capilar. Por tanto esto debe ser ajustado especialmente en pacientes fumadores por medio de la siguiente fórmula:
DLCO ajustada para COHB = DLCO medida (1 + [%COHB/100])
3. **Ritmo circadiano:** la capacidad de difusión presenta disminuciones del 1% al 2% por hora de 9:30 am a 9:30 pm²⁶.
4. **Embarazo y ciclo menstrual:** se pueden observar valores elevados antes de la menstruación con disminución durante los cinco a diez días después del inicio de la misma, sin relación con el cambio en la concentración de Hb²⁷.

5. **Género y etnia:** la DLCO es más baja en mujeres que en hombres y es más baja en negros que en blancos²⁸.
6. **Volumen alveolar:** la capacidad de difusión varía con la profundidad en la inspiración, aumentando en relación con el volumen inspiratorio y el volumen alveolar; por tanto, se deben ajustar los resultados al volumen alveolar²⁹.
7. **Ejercicio:** la capacidad de ejercicio incrementa un 30-40% la DLCO^{30,31}.
8. **Posición corporal:** la capacidad de difusión disminuye con los cambios de posición desde supino a la sedestación, por lo que se recomienda al paciente permanecer sentado cinco minutos antes de comenzar la prueba^{32,21}.
9. **Broncodilatadores:** los cambios pueden ser de poca importancia pero pueden cobrar relevancia en pacientes asmáticos³³.

Conclusiones

El test de respiración única para la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) es una de las pruebas de función pulmonar que por sus características fisiopatológicas nos permite realizar un adecuado tamizaje y seguimiento en variedad de entidades pulmonares. Por sus características operativas, esta prueba se hace necesaria no solo como abordaje inicial diagnóstico, sino que cada vez más se cuenta con evidencia que soporta la prueba como un factor independiente de mortalidad, deterioro funcional y actividad de la enfermedad. Esta primera parte aborda los tópicos fundamentales y las características operativas de la prueba y deja abierta la necesidad de profundización y evaluación en varios ámbitos aún no estudiados así como la continuidad de estudios para determinar factores de pronóstico y terapéuticos en los cuales la DLCO tiene su papel fundamental.

Referencias

1. Krogh A. On the mechanism of gas exchange in the lungs. *Skand Arch Physiol* 1909;23:248-278.
2. Krogh M. The diffusion of gases through the lungs of man. *J Physiol Lond* 1915;49:271-296.
3. Krogh A, Krogh M. Rate of diffusion into lungs of man. *Skand Arch Physiol* 1909;23:236-247.
4. Ogilvie CM, Forster RE, Blakemore WS, Morton JW. A standardized breath holding technique for the clinical measurement of the diffusing capacity of the lung for carbon monoxide. *J Clin Invest* 1957;36: 1-17.
5. Forster RE, Roughton FJW, Cander L, Briscoe WA, Kreuzer F. Apparent pulmonary diffusing capacity for CO at varying alveolar O₂ tensions. *J Appl Physiol* 1957b;11:277-289.
6. Hartridge H. A spectroscopic method of estimating carbon monoxide. *J Physiol Lond* 1912;44:1-21.
7. Hartridge H, Roughton FJW. Measurement of the rates of oxidation and reduction of haemoglobin. *Nature* 1923a;111:325-326.
8. Hartridge H, Roughton FJW. Method of measuring the velocity of very rapid chemical reactions. *Proc. R Soc Lond Ser A* 1923b;104:376-394.
9. Hartridge H, Roughton FJW. The velocity with which carbon monoxide displaces oxygen from combination with haemoglobin. *Proc R Soc Lond Ser B* 1923c; 94:336-367.
10. Hartridge H, Roughton FJW. The kinetics of haemoglobin. II. The velocity with which oxygen dissociates from its combination with haemoglobin. *Proc R Soc Lond Ser A* 1923d;104:395-430.
11. Hartridge H, Roughton FJW. The rate of distribution of gases between the red blood corpuscle and its fluid environment. Part I. Preliminary experiments on the rate of uptake of oxygen and carbon monoxide by sheep's corpuscles. *J Physiol Lond* 1927;62: 232-242.
12. Roughton FJW. Diffusion and chemical reaction velocity as joint factors in determining the rate of uptake of oxygen and carbon monoxide by the red blood corpuscle. *Proc R Soc Ser B* 1932;111:1-36.
13. Lilienthal JL, Riley RL, Proemmel DD, Franke RE. An experimental analysis in man of the O₂ pressure gradient from alveolar air to arterial blood during rest and exercise at sea level and at altitude. *Am J Physiol* 1946;147:199-216.
14. Forster RE II. The single-breath carbon monoxide transfer test 25 years on: A reappraisal. 1. Physiological considerations. *Thorax* 1983;38:1-5.
15. Lavenda B: El movimiento browniano. *Investigación y Ciencia*. Abril 1985;(103):36-46.
16. Levitzky, Michael G. *Pulmonar Physiology*. Ed. McGraw-Hill. Third Edition. 1993:153-165.
17. West, John B. *Fisiología Respiratoria*. ED Panamericana. 3.ª Edición. 1987:131-143.
18. Robert O, Crapo, Robert L, Jensen Jack S, Wanger MS. Single-breath carbon monoxide diffusing capacity. *Clinics in Chest Medicine* December 2001;22(4).
19. Crapo, Robert O. Carbon Monoxide Diffusing Capacity. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* 1998;19(1).
20. Robert L Jensen, Robert O Crapo. Diffusing Capacity: How to Get It Right. *Respir Care* 2003;48(8):777-782.
21. American Thoracic Society: Single-breath carbon monoxide diffusing capacity (Transfer factor). Recommendations for a standard technique-1995

- update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:2185-2198.
22. Wanger J, Irvin C. Comparability of pulmonary function results from 13 laboratories in a metropolitan area. *Respir Care* 1991;36(12):1375-1382.
 23. Wanger J, Crapo R, Irvin C (eds). *Pulmonary Function Laboratory Management and Procedure Manual*. New York, American Thoracic Society. 1998.
 24. American Thoracic Society: Single-breath carbon monoxide diffusing capacity (Transfer factor). Recommendations for a standard technique. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:1299-1307.
 25. Morris AH, Kanner RE, Crapo RO, et al. *Clinical Pulmonary Function Testing. A Manual of Uniform Laboratory Procedures*, ed 2. Salt Lake City, UT, Intermountain Thoracic Society, 1984.
 26. Cinkotai FF, Thompson ML. Diurnal variation in pulmonary diffusing capacity for carbon monoxide. *J Appl Physiol* 1966;21:539-542.
 27. Sansores RH, Abboud RT, Kennell C, et al. The effect of menstruation on the pulmonary carbon monoxide diffusing capacity. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:381-384.
 28. Neas LM, Shawartz J. The determinants of diffusing capacity in a national sample of U.S. adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:656-664.
 29. Chinn DJ, Cotes JE, Flowers R, et al. Transfer factor (diffusing capacity) standardized for alveolar volume: Validation, reference values and applications of a new linear model to replace Kco (TL/VA). *Eur Respir J* 1996;9:1269-1277.
 30. MacIntyre NR. Diffusing capacity of the lung for carbon monoxide. *Respir Care Clin North Am* 1997;3:221-233.
 31. Huang Y-C, Helms MJ, MacIntyre NR. Normal values for single exhalation diffusing capacity and pulmonary capillary blood flow in sitting and supine positions and during mild exercise. *Chest* 1994;105:501-508.
 32. Stokes DL, MacIntyre NR, Nadel JA. Non-linear increases in diffusing capacity during exercise by seated and supine subjects. *J Appl Physiol* 1981;51:858-863.
 33. Chinn DJ, Askew J, Rowley L, et al. Measurement technique influences the response of transfer factor (TLCO) to salbutamol in patients with airflow obstruction. *Eur Respir J* 1997;1:253-254.