

Difusión de monóxido de carbono

Diffusing capacity for carbon monoxide

JAVIER IVÁN LASSO APRÁEZ, MD.

Resumen

El uso del monóxido de carbono para comprobar la teoría de la difusión simple produjo una de las más útiles y simples pruebas de función pulmonar que hoy día se usa en la mayoría de los laboratorios de función pulmonar en el mundo. El cálculo de la capacidad de difusión de monóxido de carbono es el producto de dos medidas simultáneas, la tasa constante de captación del gas y el volumen alveolar, razón por la cual éste es un determinante de la medida junto con otras variables fisiológicas como el valor de la hemoglobina, la altura sobre el nivel del mar, el volumen sanguíneo capilar y variables técnicas como calidad de la maniobra inspiratoria, tiempo de la apnea inspiratoria e intervalo entre pruebas. Hay un gran número de valores normales predichos y ecuaciones de referencia y no hay un consenso para su utilización.

En cuanto a la interpretación, la noción que la difusión se corrige para un volumen alveolar determinado es incorrecta y este aspecto se explicara en detalle en el desarrollo de la presente revisión.

Palabras clave: *difusión, monóxido de carbono, membrana alvéolocapilar.*

Abstract

The use of carbon monoxide to verify the theory of simple diffusion produced one of the most useful and simple tests of lung function that is used today in most pulmonary function laboratories in the world. The calculation of the diffusion capacity of carbon monoxide is the product of two simultaneous measurements, the constant rate of gas uptake and alveolar volume, and this is why it is a determinant of the measure along with other physiological variables such as the value hemoglobin, height above sea level, capillary blood volume and quality of technical variables such as inspiratory maneuver, inspiratory apnea time and the interval between tests.

There are a large number of predicted normal values and reference equations and there is no consensus for its use. As for the interpretation, the notion that diffusion must be corrected for a given alveolar volume is incorrect and this aspect will be explained in detail in the development of this review.

Keywords: *diffusion, carbon monoxide, alveolar-capillary barrier.*

Introducción

La tasa de difusión de cualquier gas a través de una membrana es directamente proporcional al área e indirectamente proporcional al grosor de la membrana, así como directamente proporcional a la solubilidad del gas e inversamente proporcional al peso molecular. La tasa de transferencia de oxígeno (O₂) está determinada por la perfusión y por la difusión, sin embargo, la tasa de transferencia del monóxido de carbono (CO) poco se afecta por la velocidad del flujo sanguíneo y prácticamente depende de la difusión. Marie y August Krogh (1905) introdujeron el CO para evaluar las características de difusión del pulmón en un intento por resolver la controversia entre dos escuelas de pensamiento fisiológico que discutían si el pulmón, como las

Neumólogo. Unidad de Neumología. Hospital Universitario San Ignacio. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Javier Iván Lasso Apráez. Correo electrónico: lassoapraez@gmail.com

Recibido: 10-02-2013. Aceptado: 15-05-2013.

vejigas natatorias de los peces de aguas profundas, secretaba O_2 en contra de un gradiente de presión proporcionado por el aire inspirado (Bohr y Haldane), o si la composición del gas alveolar y de la sangre arterial era producto de un mecanismo pasivo de difusión entre el aire y la sangre y viceversa (Krogh-Krogh). La polémica se resolvió a favor de esta última hipótesis. El uso del CO para comprobar la teoría de la difusión simple, produjo una de las más útiles y simples pruebas de función pulmonar, cuya aplicabilidad clínica se desarrolló a partir de 1950 con la invención de un sensor infra rojo para CO. En 1957, Ogilvie publicó una técnica estandarizada que modificó el método de respiración única de Krogh para medir la capacidad de difusión de CO, y desde entonces con algunas modificaciones ha sido el procedimiento de elección en la mayoría de los laboratorios de función pulmonar en el mundo (1, 2).

Técnica de la prueba

El paciente sentado y con la nariz ocluida, inhala una mezcla de CO al 0,3% con un gas trazador no absorbible que puede ser metano (CH_4), neón (Ne) o más comúnmente helio (He) al 10%. El gas trazador permite estimar por dilución el volumen alveolar (VA). La mezcla gaseosa para la prueba se estabiliza con nitrógeno (N) y O_2 al 17% – 25% dependiendo de las ecuaciones de referencia usadas por el fabricante. La maniobra comienza con una espiración no forzada hasta volumen residual (VR) a partir del cual el paciente hace una inspiración rápida (en menos de 4 segundos) del gas de prueba hasta la capacidad pulmonar total (CPT), seguida de un período de apnea inspiratoria de 10 segundos, tiempo durante el cual no se hará Valsalva o esfuerzo inspiratorio adicional. Este volumen inspiratorio (VI) debe ser al menos el 85% de la mejor capacidad vital (CV) medida previamente. Durante la exhalación, después de desechar 0,75 a 1,0 L (BTPS) del gas espirado correspondiente al espacio muerto anatómico y mecánico, se toma una muestra del gas alveolar (0,5 a 1,0 L) en la que se analiza el CO y la concentración del gas trazador. El intervalo sugerido entre pruebas es de cuatro y hasta diez minutos en pacientes con enfermedad obstructiva (3, 4).

Fundamento matemático

El cálculo de la capacidad de difusión de CO (D_LCO), también conocida en Europa como factor de transferencia (TLCO), es el producto de dos medidas simultáneas: la tasa constante de captación de CO desde el gas alveolar (kCO) y el VA. El primer paso en el cálculo de la D_LCO está dado por la ecuación:

$$VA \times kCO = VCO \quad (1)$$

$$Unidades: mL (STPD) \times min^{-1} = mL \ min^{-1}$$

Donde kCO es el cambio fraccional en la concentración de CO expresada en minutos⁻¹ y VCO es la captación de CO desde el gas alveolar durante el tiempo de apnea inspiratoria a CPT.

El segundo paso en el cálculo de la D_LCO divide ambos lados de la ecuación por Pb^* , donde Pb^* es la presión barométrica (Pb) menos la presión de vapor de agua (PH_2O) a 37°C en el gas alveolar

$$VA \times kCO/Pb^* = VCO/Pb^*$$

Donde VCO/Pb^* es la captación del CO alveolar por minuto por mm Hg de presión de CO (pCO), lo cual define la D_LCO

$$VA \times kCO/Pb^* = D_LCO \quad (2)$$

$$Unidades: mL (STPD) \times min^{-1} \ mm \ Hg^{-1} = mL \ min^{-1} \ mm \ Hg^{-1}$$

En los informes de función pulmonar la D_LCO es dividida por el VA expresado en litros (BTPS)

$$D_LCO/VA_{(BTPS)} = [kCO/Pb^*] \times 1.000/1,2 = KCO \quad (3)$$

Donde D_LCO/VA y KCO tienen las unidades en $mL \ min^{-1} \ mm \ Hg^{-1} \ L^{-1}$; 1.000 convierte mililitros a litros y 1,2 es el factor de corrección de STPD a BTPS. Estas unidades dan la impresión de un ajuste por volumen, lo cual ha llevado a confusión. La ecuación (3) permite dilucidar que kCO (la tasa constante) solo difiere de D_LCO/VA (= KCO) por tres factores constantes (Pb^* , 1.000 y 1,2) y en sus unidades. Luego D_LCO/VA (= KCO) efectivamente es la tasa constante que representa la eficiencia de la captación de CO desde el gas alveolar. Hughes recomienda usar el término KCO en lugar del término

D_LCO/VA para evitar la expresión errónea “ D_LCO corregida para el volumen alveolar”, cuya definición operacional sería “tasa constante de captación de monóxido de carbono” (5).

Efectos del volumen pulmonar y del ejercicio

Cuando el volumen pulmonar disminuye desde CPT a capacidad residual funcional (CRF), la D_LCO cae y el KCO aumenta. Si el VA máximo es 50% de la CPT, la D_LCO es 79% y KCO es 158% (figura 1).

La razón del incremento de KCO con una baja expansión alveolar es explicada por la ecuación de Roughton-Foster:

$$1/DL = 1/DM + 1/\theta \times V_c \quad (4)$$

La cual normalizada para el VA sería

$$VA/D_LCO = 1/KCO = VA/DM_{CO} + VA/\theta_{bl_{CO}} \times V_c \quad (5)$$

Donde DM es la capacidad de difusión de la membrana; $\theta_{bl_{CO}}$ es el tasa de reacción del CO con la sangre ($\text{min}^{-1} \text{ mm Hg}^{-1}$) ajustada a la concentración de hemoglobina (Hb) y V_c es el volumen capilar pulmonar.

Con una disminución de la expansión alveolar, la relación $VA/DMCO$ permanece casi constante

puesto que la superficie de la membrana también disminuye, de tal forma que la caída de $VA/DLCO$ (= aumento de la KCO) es causada por la disminución de $[VA/\theta_{bl_{CO}} \times V_c]$. V_c permanece constante cuando el VA disminuye porque el flujo sanguíneo pulmonar (gasto cardíaco, GC) permanece estable con los cambios de volumen pulmonar.

Durante el ejercicio D_LCO y KCO aumentan a VA constante. El aumento de la presión arterial pulmonar y venosa por aumento del flujo sanguíneo, distiende el lecho capilar pulmonar y recluta vasos septales alveolares. D_LCO y KCO aumentan un 20% por cada 5 L min^{-1} de aumento del GC. Esto incrementa el V_c y la DM, de tal manera que DM_{CO}/VA y $[\theta_{bl_{CO}} \times V_c]/VA$ aumentan, al igual que lo hace D_LCO/VA (= KCO).

Otros factores que influyen el KCO son la anemia y la presión alveolar de oxígeno (P_AO_2) ya que $\theta_{bl_{CO}}$ disminuye cuando la Hb cae o cuando la P_AO_2 aumenta. El aumento de la pCO en el plasma debido a reciente consumo de cigarrillo o a múltiples medidas de D_LCO también disminuye el KCO. Este último es más alto en posición decúbito supino que en bipedestación (5, 6).

Valores de referencia

Los valores predichos de D_LCO dependen de la edad, el sexo y la estatura. De los componentes de D_LCO el VA depende de la estatura y el sexo, pero no de la edad. En los adultos el KCO depende inversamente de la edad y la altura y sobre todo del sexo. Los valores más altos de KCO se han encontrado en niños y niñas prepúberes, sugiriendo que el lecho vascular se desarrolla más tempranamente que el VA. En adultos el KCO disminuye con la edad por los cambios en la microvasculatura secundarios a la pérdida de la elasticidad pulmonar con el envejecimiento. La relación inversa entre KCO y altura se explica porque los ápices están menos perfundidos en las personas más altas debido a la fuerza gravitacional. Hay un gran número de valores normales predichos para D_LCO y KCO como ecuaciones de referencia existen y no hay un consenso para su utilización.(5) Las ecuaciones de referencia

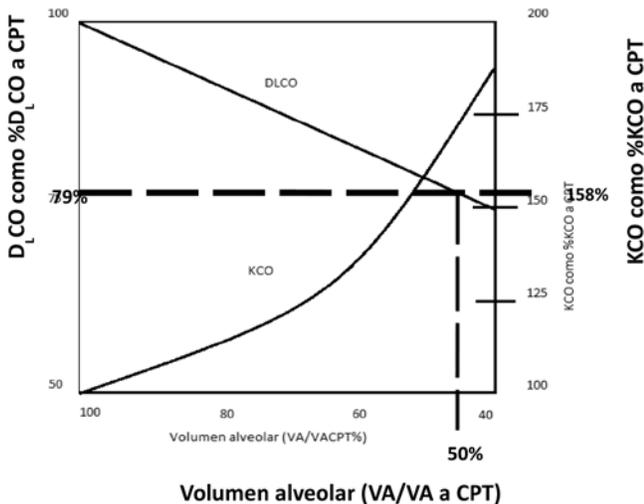


Figura 1. Efectos del cambio de volumen pulmonar sobre la D_LCO y KCO.

Modificada de: Hughes M, Pride N. Am J Resp Crit Care Med. 2012;186:132-139.

comúnmente utilizadas son las que sugiere la *European Community for Coal and Steel* (ECCS, su sigla en inglés) (1993) (7) y las de Crapo & Morris (1981) (8). En Europa se usan las ecuaciones de Cotes (9), Paoletti (10) y Roca (11).

Causas clínicas de aumento o disminución del KCO

El daño alveolar y la destrucción microvascular llevan a pérdida del área de superficie alveolar y capilar, y afectan la DM y el Vc, al tiempo que reducen el KCO. Las causas más comunes de bajo KCO son bien conocidas: enfisema y daño alvéolo-capilar difuso asociado con enfermedades autoinmunes y fibrosis.

En algunas circunstancias el KCO excede el límite superior de lo normal esperado para una capacidad pulmonar total predicha.

La expansión alveolar incompleta sin compromiso de la estructura alveolar eleva el KCO porque

se aumenta la relación Vc/VA. Esta relación también se incrementa por aumento del flujo sanguíneo como en los casos de cortocircuito de izquierda a derecha y post-neumonectomía. En asma también está aumentado el KCO y la D_LCO , y se explica porque hay mejor perfusión hacia los ápices respecto a la ventilación. En pacientes obesos está elevado el KCO por aumento de la perfusión apical y del volumen capilar y por una baja DM, lo cual sugiere congestión vascular como sucede en la falla cardíaca crónica. La hemorragia alveolar, en la cual la sangre derramada dentro de los alvéolos capta el CO, es el único ejemplo de un KCO elevado no relacionado con una tasa de captación capilar-alveolar aumentada (5, 6) (tabla 1).

Causas clínicas de bajo VA accesible

Hay tres causas de bajo VA expresado como porcentaje del VA máximo predicho ($\sim 93,5\% \pm 6,6$ de la CPT) resultando en diferentes valores de KCO.

Tabla 1. Fisiopatología y ejemplos clínicos de KCO anormal.

KCO alto		KCO bajo	
Mecanismo	Ejemplo	Mecanismo	Ejemplo
VA disminuido			
Expansión alveolar incompleta	Debilidad de músculos inspiratorios Restricción de pared torácica Pobre cooperación o comprensión	Destrucción alveolar	Enfisema Enfermedad pulmonar intersticial difusa con fibrosis
Flujo sanguíneo pulmonar aumentado	Neumonectomía	Destrucción microvascular	Bronquiolitis obliterante
Congestión o dilatación microvascular	Obesidad		Falla cardíaca crónica severa
Hemorragia alveolar	Anti-membrana basal. Lupus eritematoso sistémico		
VA normal o cercano a lo normal			
Flujo sanguíneo pulmonar aumentado	Asma Cortocircuito de izquierda a derecha	Destrucción microvascular	Hipertensión pulmonar idiopática Vasculitis pulmonares
		Remodelación/dilatación microvascular	Síndrome hepatopulmonar Malformación arteriovenosa pulmonar

Modificada de: Hughes M, Pride N. Am J Resp Crit Care Med. 2012;186:132-139.

1. Expansión alveolar incompleta ($KCO > 120\%$).
2. Pérdida de unidades alveolares como sucede en neumonectomía, destrucción localizada del pulmón, fibrosis, atelectasias, edema alveolar, consolidación e infiltración pulmonar, ($KCO 100\% - 120\%$).
3. Mala distribución del gas inspirado, vista en enfermedad bulosa, enfisema, bronquitis, bronquiolitis, bronquiectasias y asma (KCO variable, depende de la patología) (5, 6) (tabla 2).

La D_LCO es el producto de dos componentes, KCO y VA , de tal manera que para un mismo valor de D_LCO pueden ocurrir diferentes combinaciones de sus componentes.

La combinación de bajo VA y alto KCO corresponde a restricción extrapulmonar y es distinta a la combinación VA normal y bajo KCO que corresponde a daño microvascular aunque la D_LCO para ambas combinaciones sea prácticamente la misma (5, 6) (tabla 3).

Tabla 2. Causas de bajo VA y valores característicos de KCO .

KCO como porcentaje del KCO a CPT predicho	Ejemplo clínico	Fisiopatología
RESTRICCIÓN, baja CPT		
120% – 140 %	Expansión alveolar incompleta	Debilidad de músculos inspiratorios Restricción de la pared torácica o pleural Inadecuada inspiración a CPT
100% – 120%	Pérdida localizada de unidades alveolares	Neumonectomía, destrucción local o infiltración pulmonar
< 80%	Pérdida difusa de unidades alveolares	Enfermedad pulmonar intersticial difusa con fibrosis
OBSTRUCCIÓN, normal o elevada CPT		
100% – 120%	Asma	Mezcla escasa con función alveolar normal
90% – 100%	Bronquiectasias	Mezcla escasa con pérdida localizada de unidades
70% – 100%	Bronquiolitis obliterante	Mezcla escasa con poca desorganización alveolar
40% – 90%	EPOC, bronquitis crónica o enfisema	Mezcla escasa con desorganización alveolar difusa

Modificada de: Hughes M, Pride N. Am J Resp Crit Care Med 2012; 186: 132-139.

Tabla 3. Valores similares de $DLCO$ con diferentes patrones de VA y KCO .

Diagnóstico	Fisiopatología	$DLCO\%$	$KCO\%$	$VA\%$
Debilidad músculos inspiratorios	Falta de expansión alveolar	59	120	50
Neumonectomía	Pérdida localizada de unidades alveolares	58	111	51
Enfermedad pulmonar intersticial difusa	Daño alveolo-capilar y pérdida de unidades	54	84	66
Enfisema	Daño alveolo-capilar	54	59	91
Hipertensión pulmonar idiopática	Daño microvascular pulmonar	56	58	96

Modificada de: Hughes M, Pride N. Am J Resp Crit Care Med. 2012;186:132-139.

Interpretación

El percentil 5 de la población de referencia debe usarse como límite inferior de la normalidad (LIN) para D_LCO y KCO. La tabla 4 muestra un esquema para graduar la severidad de la reducción de D_LCO y KCO (12).

Conclusiones

La D_LCO es el producto de dos medidas durante la apnea inspiratoria a CPT. Estas medidas son la tasa constante de captación de CO (kCO , min^{-1}) y el VA accesible. kCO expresada por mm Hg de presión del gas alveolar seco (kCO/Pb^*) y multiplicada por VA (L, ATPS) es igual a D_LCO ; luego, si D_LCO es dividida por VA (L, BTPS), término conocido como KCO, se puede comprender que éste es igual a kCO/Pb^* expresado en diferentes unidades y por lo tanto, esencialmente, es una tasa constante.

La noción que D_LCO/VA corrige la D_LCO para un VA bajo es incorrecta, puesto que D_LCO/VA no es constante cuando el VA cambia. Es importante entender que un mismo valor de D_LCO puede ocurrir con diferentes combinaciones de KCO y VA.

La disminución de KCO ocurre en los casos de daño alvéolo-capilar, patología de la microvasculatura o anemia.

El KCO está aumentado en casos de restricción extrapulmonar o aumento del flujo sanguíneo capilar por cortocircuito de izquierda-derecha o por derivación de flujo sanguíneo post-neumonectomía.

El VA puede estar disminuido por: expansión alveolar insuficiente, por pérdida o daño alveolar o por mala distribución del gas inspirado por obstrucción.

Tabla 4. Grado de severidad en la disminución DLCO y KCO.

Grado de severidad	% DLCO predicho % KCO predicho
Leve	>60 y < LIN
Moderado	40 - 60
Severo	< 40

Modificada de: Pellegrino R, et al. Eur Respir J. 2005;26:948-968.

Dependiendo del VA, KCO puede ser mayor del 120% del valor predicho cuando hay expansión insuficiente; KCO estará entre 100% y 120% del valor predicho cuando hay pérdida alveolar y entre 40% y 120% cuando la distribución del gas inspirado es irregular por obstrucción dependiendo de la patología en particular.

La interpretación clínica de una baja D_LCO es el resultado de examinar los componentes de ésta, junto con los resultados de otros exámenes como espirometría y volúmenes pulmonares, con lo cual es posible distinguir una D_LCO baja por enfisema, bronquiectasias, asma, enfermedad pulmonar intersticial, restricción extrapulmonar y daño microvascular, cada una de las cuales exhibe una combinación de KCO y VA diferente.

Bibliografía

- Gibson JG. Carbon monoxide diffusing capacity. In: Clinical Test of Respiratory Function. 1th. Edition. London: McMillan press; 1984.
- Hughes JMB, Bates DV. Historical review: The carbon monoxide diffusing capacity (DLCO) and its membrane (DM) and red cell ($\Theta \cdot Vc$) components. *Respiratory Physiology & Neurobiology*. 2003;138:115-42.
- 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;152:2185-98.
- Jensen RL, Crapo RO. Diffusing capacity: how to get it right. *Respir Care*. 2003; 48:777-82.
- Hughes JMB, Pride NB. Examination of the carbon monoxide diffusing capacity (DLCO) in relation to its KCO and VA components. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:132-9.
- Hughes JMB. The single breath transfer factor (TLCO) and the transfer coefficient (KCO): a window onto the pulmonary microcirculation. *Clin Physiol & Func Im*. 2003;23:63-71.
- Cotes JE, Chinn DJ, Quanjer PhH, Roca J, Yernault JC. Standardization of the measurement of transfer factor (diffusing capacity). Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J*. 1993;6: (Suppl. 16):41-52.
- Crapo RO, Morris AH. Standardized single-breath normal values for carbon monoxide diffusing capacity. *Am Rev Respir Dis*. 1981;123:185-9.
- Cotes JE, Hall AM. The transfer factor for the lung: normal values in adults. In: Arcangeli P, Cotes JE, Cournand A, eds. Introduction to the definition of normal values for respiratory function in man. Panminerva Medical, Torino, 1970; p. 327-43.
- Paoletti P, Viegi G, Pistelli G, et al. Reference equations for the single-breath diffusing capacity. A cross-sectional analysis and effect of body size and age. *Am Rev Respir Dis*. 1985;132:806-13.
- Roca J, Rodríguez-Roisin R, Cobo E, Burgos F, Pérez J, Clausen JL. Single-breath carbon monoxide diffusing capacity prediction equations from a Mediterranean population. *Am Rev Respir Dis*. 1990;141:1026-32.
- Pellegrino G, Viegi V, Brusasco RO, Crapo F, Burgos R, Casaburi, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005;26:948-68.