

CAPACIDAD DE DIFUSIÓN

Nicolás González Mangado, María Jesús Rodríguez Nieto, Julio Gómez Seco

RESUMEN

La capacidad de transferencia del monóxido de carbono (TL_{CO}) o difusión (DL_{CO}) es una prueba pulmonar muy utilizada en la clínica que sirve para completar, junto con la determinación de los gases respiratorios en sangre arterial, el estudio del intercambio pulmonar de gases. La TL_{CO} se define como el volumen de CO transferido a la sangre por unidad de tiempo y por gradiente de presión parcial del gas. Esta no sólo informa del estado funcional de la membrana alveolo-capilar, sino también del conjunto de factores que determinan la transferencia del CO desde el pulmón hasta la hemoglobina.

INTRODUCCIÓN

La función primordial del pulmón consiste en garantizar un intercambio de gases adecuado para las necesidades del organismo. Cuando hablamos de analizar la transferencia o difusión de gases normalmente la identificamos con la del monóxido de carbono (CO), por su amplia difusión en clínica. La técnica de medición de la difusión del monóxido de carbono fue introducida en 1910 por el matrimonio Krogh como proyecto de investigación, para valorar el posible transporte pulmonar de gases por difusión efectuando estudios en distintas patologías como el enfisema. Sin embargo, no fue hasta 1957 cuando esta técnica fue adaptada al uso clínico por Foster y Ogilvie.

PRINCIPIOS FISIOLÓGICOS

Esencialmente se mide la cantidad de CO que es transferido desde el alvéolo a la sangre, por unidad de tiempo y unidad de presión parcial del CO (TL_{CO} o DL_{CO})^(1,2) en ml/min/mmHg

o en moles/seg/kPa (unidades S.I.). Se emplea el CO como una alternativa a la medición de la capacidad de difusión del oxígeno ya que la pO_2 del capilar pulmonar se acerca rápidamente, en casi 0,25 segundos, a los valores observados a nivel alveolar y, por esta razón, su presión capilar media es muy difícil de determinar, ya que el gradiente varía mucho a lo largo del recorrido de la sangre por el capilar pulmonar en contacto con el alvéolo. Salvo soluciones matemáticas complejas, no es posible su exacta valoración. El CO atraviesa la barrera alveolo-capilar de modo similar al oxígeno pero, dada su alta afinidad por la hemoglobina (unas 210 veces la del oxígeno), el CO a bajas concentraciones rápidamente se fija a la Hb y su presión parcial en sangre puede considerarse constante y cercana a cero a lo largo de todo el recorrido por el capilar pulmonar, permitiendo de este modo estimar el gradiente de difusión con solo medir la presión del CO alveolar.

Esta difusión sería la resultante del paso del gas a través de 2 resistencias colocadas en serie: la resistencia de membrana alveolo-capilar (0,5 micras de grosor y una superficie superior a 140 m²), y la resistencia a disolverse en la sangre y/o a la combinación química con la hemoglobina (Fig. 1).

FUNDAMENTOS TÉCNICOS Y APROXIMACIÓN MATEMÁTICA

Es conveniente recordar que la transferencia de un fluido es inversamente proporcional a la resistencia al paso del mismo:

$$\text{Capacidad de transferencia} = 1 / \text{Resistencia}$$

Como hemos comentado, en el caso de la difusión pulmonar para gases solubles, la resistencia se debe a dos componentes principales,

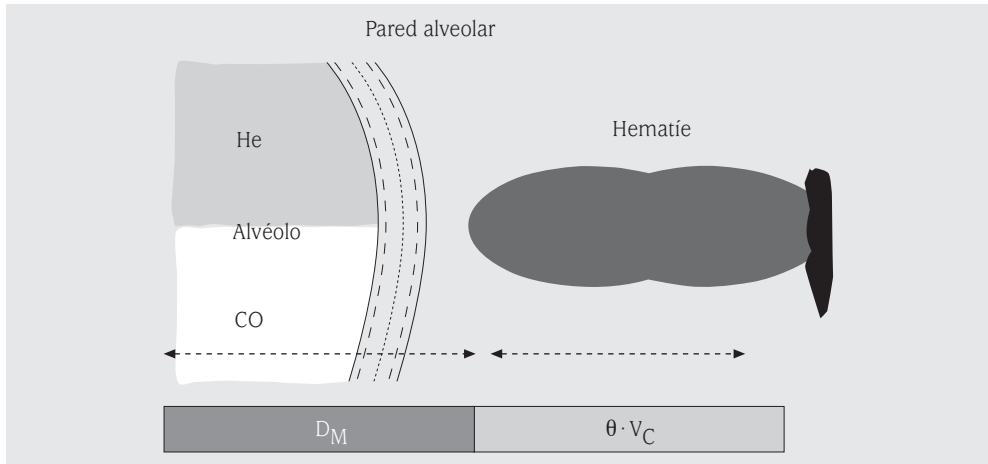


FIGURA 1. Representación esquemática de la transferencia del CO a través de la pared alveolar hasta el hematíe y su relación con la ecuación. El componente de membrana incluye la llegada del gas a través del espacio aéreo hasta el alvéolo y atravesar la membrana hasta llegar al hematíe. Puede descender por dificultad de acceso del gas por alteraciones en la distribución de la ventilación o por descenso de la superficie de intercambio. El componente capilar depende del volumen de sangre capilar en contacto con el alvéolo y de la cantidad de Hb.

la resistencia a atravesar la membrana alveolo-capilar ($1/Dm$) y la resistencia a disolverse en la sangre y/o a la combinación química con la Hb ($1/(\beta \cdot Q + \theta \cdot Vc)$).

De este modo, la aproximación matemática al mecanismo de difusión para los gases en general, se define con la siguiente fórmula:

$$1/T_L = 1/Dm + 1/(\beta \cdot Q + \theta \cdot Vc)$$

Siendo: T_L : capacidad de difusión; $1/T_L$: resistencia total; Dm : factor de difusión de membrana; β : capacitancia de la sangre para el gas; Q : gasto cardiaco; θ : capacidad o tasa de combinación del gas con la hemoglobina; Vc : volumen capilar pulmonar.

Para un gas que no se combine con la hemoglobina, el factor “ $\theta \cdot Vc$ ” se elimina y el gas se dice que es **flujo dependiente**, ya que aumentará al aumentar Q . En el otro extremo está el CO, que es fundamentalmente **difusión limitada**, y en el cual el factor disuelto en la sangre ($\beta \cdot Q$) puede ser despreciado. En estos casos la reformulación nos conduce a:

$$1/T_L = 1/Dm + 1/\beta \cdot Q$$

para un gas *flujo dependiente*

$$1/T_L = 1/Dm + 1/\theta \cdot Vc$$

para un gas *difusión limitado* (Fig. 1)

DESCRIPCIÓN DE LOS PRINCIPALES MÉTODOS PARA MEDIR EL CO⁽⁵⁻⁶⁾

Hay diferentes técnicas para medir la TL_{CO} pero las principales son: el estado estable, la reinhalación y la respiración única. Esta última es la de uso más generalizado y la más estandarizada siendo a la que nos referiremos generalmente en este capítulo, aunque haremos un breve comentario de las otras dos.

Técnica del estado estable (SS)

Para poder calcular la difusión necesitamos saber la cuantía de gas transferido o consumido y el gradiente del gas al que se realiza esta transferencia. Así pues:

$$T_L = nCO / (Palv - Pv)$$

Donde nCO es el consumo de CO, y $(Palv - Pv)$ es el gradiente entre el gas alveolar y el venoso. Como el contenido venoso previo a la prueba en sujetos no fumadores puede considerarse cero, la ecuación se simplifica y la presión alveolar la medimos directamente o la estimamos.

En esta técnica se mide el “consumo” de CO en el pulmón de manera similar a como se mide el consumo de O_2 , empleándose una

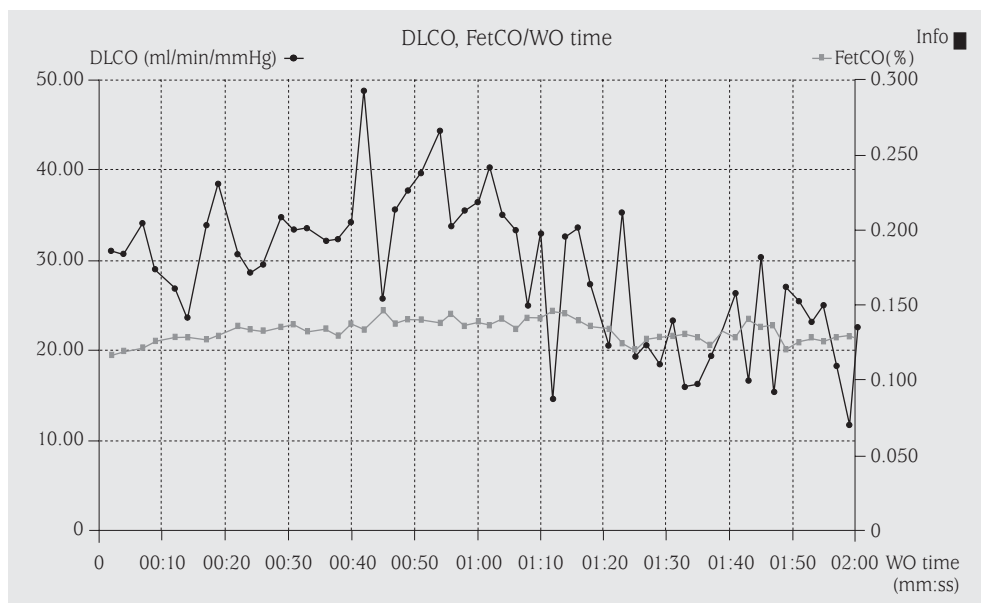


FIGURA 2. Gráfico de una difusión por estado estable (*breath-by-breath*). Puede observarse en el trazado inferior, la señal *end-tidal* de CO, que permanece bastante estable a lo largo de la parte central de la prueba. Al final tiende a caer por la recirculación del gas y disminución del gradiente. El trazado superior corresponde a la difusión medida en cada respiración. Se observan grandes oscilaciones ya que la difusión medida depende directamente del volumen corriente. Al no ser este constante, cambian los valores calculados del mismo modo que ocurre con el consumo de oxígeno medido respiración a respiración (*breath-by-breath*). Normalmente se hace el promedio de varias respiraciones (4 a 10) con lo que el trazado de las difusiones calculadas se aplanan.

bolsa inspiratoria con una mezcla de CO del 0,06% aproximadamente, y se recoge el gas espirado por medio de una válvula de doble vía. La diferencia entre las concentraciones inspirada y espirada, multiplicada por el volumen ventilatorio por minuto nos dará el “consumo” de este gas. Necesitamos también medir la presión parcial de CO alveolar a la cual se efectúa la transferencia, existiendo distintas técnicas para ello. Dos de las técnicas más antiguas y que ya están en desuso utilizan el CO₂ arterial para estimar el CO alveolar, la de Filley es cruenta y utiliza el CO₂ arterial directamente, la de Leathart calcula la CO₂ por medio de la reinhalación hasta homogeneizar este gas. Otra de las más difundidas (SS2 o técnica del End-tidal) consiste en tomar una pequeña muestra de gas al final de la espiración (*end-tidal*), para su posterior análisis. Esta técnica obtiene valores menores en sujetos normales que los

obtenidos con la de la respiración única, principalmente por el diferente volumen alveolar al que se efectúa la prueba. Aunque en sujetos normales la correlación de esta técnica es aceptable, no ocurre lo mismo en pacientes en que la técnica de estado estable es poco reproducible, en especial en pacientes con obstrucción al flujo aéreo⁽³⁾.

Una técnica reciente y poco usada hasta el momento, se basa en los nuevos analizadores rápidos de CO y utiliza el análisis de este gas en tiempo real respiración a respiración (*breath-by-breath*) (Fig. 2). De este modo el gas se mide directamente, no se estima y se evitan muchos de los errores de las otras técnicas. Aunque actualmente está poco difundida, con la generalización de este tipo de analizadores es de esperar que resurja dadas algunas de sus potenciales ventajas. Entre estas: a) se puede efectuar en sujetos a volumen corriente y, por

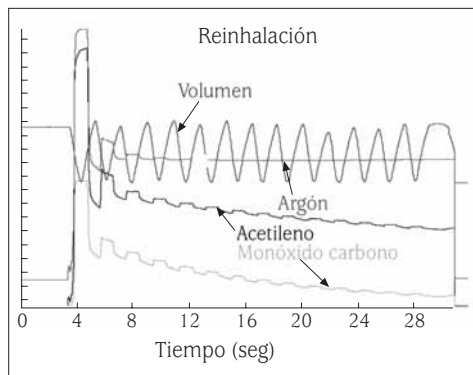


FIGURA 3. Gráfico de una difusión por reinhalación. Este trazado corresponde a una reinhalación efectuada con 3 gases (argón, monóxido de carbono y acetileno) medidos por espectrometría de masas. Puede observarse la caída progresiva de los dos gases solubles el CO y el acetileno. El primero se usa para medir la difusión, el segundo para medir el flujo sanguíneo pulmonar.

lo tanto, con poca necesidad de colaboración; b) no se necesita apnea, lo que puede permitir efectuarla en sujetos con mucha disnea o poco colaboradores; y c) se puede hacer durante el esfuerzo o en enfermos con ventilación mecánica. Como desventaja está la necesidad de nuevos estudios de validación y estandarización de esta nueva técnica.

Técnica de la reinhalación (RB)

Utiliza una bolsa con una concentración y un volumen conocidos de CO y un gas insoluble e inerte (helio, argón, metano, neón o, incluso, SF₆) para determinar, por dilución, el volumen total del sistema y corregir la concentración del CO en función del volumen al que ha accedido. El sujeto efectúa vaciado completo hasta volumen residual o hasta capacidad funcional residual (FRC) y después efectúa un llenado y vaciado rápido de la bolsa (reinhalación) durante unos 30 segundos a una frecuencia respiratoria de unas 25-30 respiraciones por minuto (Fig. 3). Posteriormente, con las concentraciones de los gases se construye una gráfica semi-logarítmica entre los tiempos de las mediciones y el logaritmo de la concentración fraccional (relativa al He)

del CO, la cual se utiliza para el cálculo de la capacidad de difusión. La concentración de gas inicial cae bruscamente con respecto a la inspirada por efecto de la dilución, después oscila principalmente por efecto del mezclado entre la diferente concentración de la bolsa y del pulmón de todos los gases. Para corregir el efecto de esta dilución y mezclado, el CO siempre se relaciona al mismo tiempo con la correspondiente señal del gas insoluble. Una vez estabilizados ambos compartimentos (el gas insoluble permanece estabilizado), el CO cae de manera gradual y progresiva debido directamente a la difusión a través de la barrera alveolo-capilar.

Para este tipo de técnica se necesita un analizador múltiple de gases, normalmente un espectrómetro de masas. No obstante, presenta un serio problema ya que el peso molecular del CO se confunde con la señal N₂ por lo que habría que emplear un isótopo no radioactivo del monóxido de carbono, el CO₁₈, lo que resulta extremadamente caro y obliga a buscar alternativas. Actualmente el desarrollo de analizadores rápidos para distintos gases y su comercialización van a permitir poder realizar esta medición de una manera más económica, teniendo la oportunidad de utilizar esta técnica en la clínica, ya que aporta algunas ventajas a la técnica de respiración única que todos conocemos. La técnica de reinhalación permite un mejor mezclado gaseoso pulmonar y, por lo tanto, se ve menos afectado por las alteraciones de la relación ventilación-perfusión y de la difusión-volumen alveolar, y también permite su empleo en sujetos con poca capacidad vital así como durante el ejercicio.

Como durante la transferencia el volumen alveolar efectivo es menor que la capacidad pulmonar total (TLC), la difusión es menor que por la técnica de la respiración única y para comparar el resultado de ambas técnicas, se hace necesaria la corrección para el volumen alveolar.

Para el cálculo de la difusión pulmonar la señal del CO se representa en una gráfica semi-logarítmica en función del tiempo desde

el comienzo de la reinhalación. La ecuación es la siguiente:

$$TL_{CO} = b \cdot (\text{volumen mezclado}) / (t_2 - t_1) \cdot \log_{10} [(F1_{CO} - Fv_{CO}) / (F2_{CO} - Fv_{CO})]$$

Donde **b** es un factor de corrección cuyo valor es de 160 si utilizamos unidades tradicionales ($\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \text{ mmHg}^{-1}$) y 53,6 en el caso de las unidades internacionales ($\text{mmol} \cdot \text{min}^{-1} \text{ kPa}^{-1}$). El volumen de mezclado es el volumen al cual se realiza la transferencia, t_2 y t_1 son los 2 tiempos a considerar, $F1_{CO}$ y $F2_{CO}$ son las señales de CO en los tiempos 1 y 2. Para que sea correcta esta señal conviene corregirla para la dilución del gas utilizando para ello el gas insoluble (helio, por ejemplo), con la siguiente ecuación para unos gases en un punto espiratorio "x":

$$Fx_{CO} (\text{corregida}) = Fx_{CO} \cdot Fx_{He} / Fx_{He}$$

Fv_{CO} , es la concentración del gas en la sangre venosa que entra a los pulmones y, por lo tanto, disminuye el gradiente. En no fumadores y en condiciones normales se considera este valor despreciable y la fórmula se simplifica.

El volumen de mezclado es el punto conflictivo⁽⁷⁾. Algunos autores consideran que es la media entre el volumen de la bolsa y del volumen residual o FRC (según el punto final de la espiración), calculado en ambos casos por la dilución del gas inerte y utilizando también la señal de CO media. Pero esta estimación es matemáticamente incorrecta y otros autores han intentado minimizar el error, dando distinta importancia (y, por ello, peso relativo en el cálculo) a los dos volúmenes. No obstante, el método que parece más correcto es el que trata de conseguir en cada inspiración el vaciado completo de la bolsa y la utilización de este volumen máximo inspirado junto con la señal de gases al final de la espiración (*end tidal*), en este caso se usa en lugar de sólo 2 puntos la pendiente ajustada para 6-8 puntos, con lo que se disminuye el error del cálculo⁽⁷⁻¹⁰⁾.

Técnica de la respiración única (SB)

Esta es la técnica más extendida y de referencia. Consiste en la inhalación de una

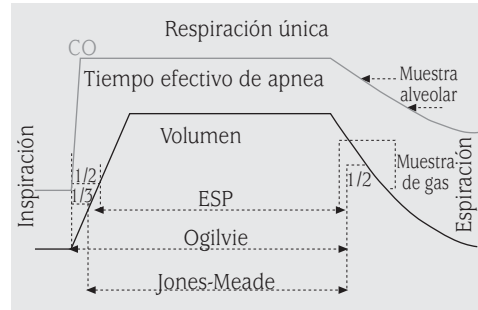


FIGURA 4. Representación gráfica de los distintos métodos para medir el tiempo de apnea en la técnica de respiración única (*single breath*). El método de Ogilvie mide en tiempo de apnea desde el comienzo de la inspiración hasta en tiempo correspondiente a la mitad de la muestra alveolar. El de Jones-Meade utiliza este mismo tiempo final pero lo comienza en el $1/3$ del tiempo inspiratorio. El ESP utiliza la $1/2$ de la inspiración y el comienzo de la espiración. El tiempo al actuar como divisor, hace que el método de ESP, con menor tiempo, dé la difusión más alta.

mezcla de gases que contiene CO y He y, tras un tiempo de apnea de aproximadamente 10 seg se espira, midiéndose la transferencia ocurrida durante esta apnea^(11,12). La inspiración y la espiración deben hacerse rápidamente, sin interrupciones, y el volumen inspirado debe ser próximo a la capacidad vital real del sujeto (mayor del 80% de la VC). La muestra alveolar es de 0,75-1 L, y se recoge tras desechar un volumen de 0,5-1 L que corresponde al lavado del espacio muerto del sujeto y del equipo. Se utilizan como valores para el cálculo, las concentraciones iniciales y finales (espirada o muestra alveolar) de He y CO, el tiempo de apnea (TA) y el volumen inspirado (VI).

Hay diferentes métodos de cálculo⁽¹³⁾ según en el modo empleado para medir el tiempo de apnea (Fig. 4). Los principales son: 1) el de *Ogilvie*, que lo mide desde el comienzo de la inspiración hasta el comienzo de la recogida de la muestra espirada; 2) el de *Cotes, Jones y Meade*, que mide el tiempo desde el $1/3$ del volumen inspirado hasta la mitad de la muestra espirada; 3) el ESP (*Epidemiology Standardization Project*), que lo mide desde la mitad de

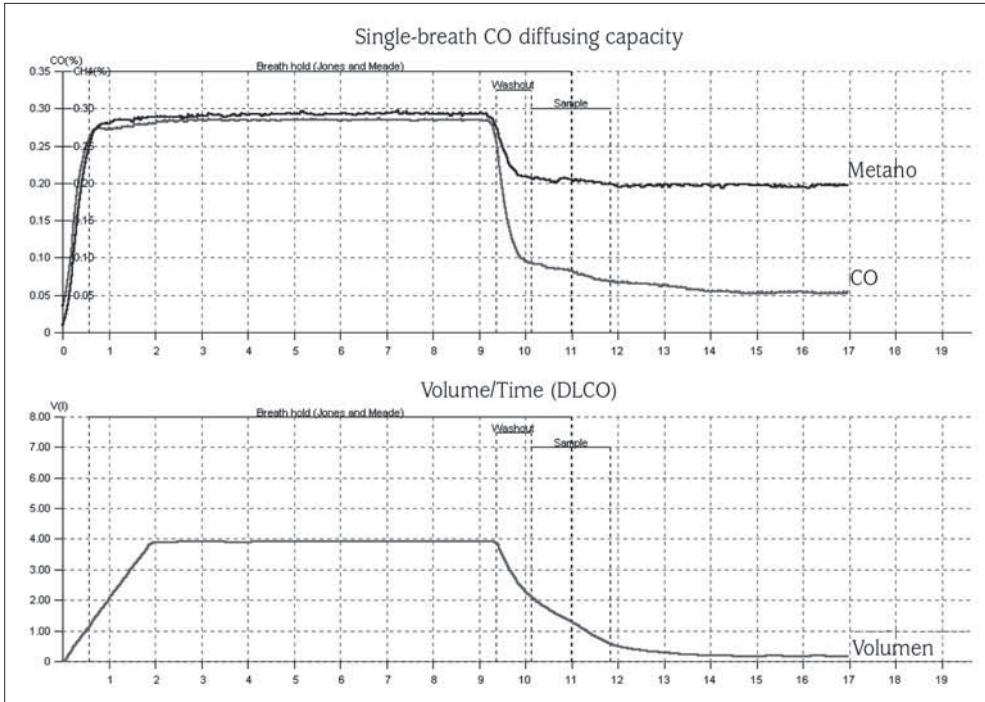


FIGURA 5. Gráfico de una difusión por respiración única (*single-breath*). En este trazado se muestra una difusión medida con analizadores rápidos, lo que permite un buen control de la técnica. Se puede descartar con seguridad la parte que corresponde al espacio muerto y seleccionar una correcta muestra alveolar.

la inspiración hasta el comienzo de la muestra espirada. Cuanto menor sea el tiempo medido, mayor será el valor de difusión calculado (ya que aquel actúa como divisor), por lo que el método ESP da valores más altos en sujetos normales y los otros dos valores muy similares. En pacientes con problemas obstructivos, las diferencias entre estos métodos son aún más marcadas. El método ESP es el más reproducible cuando se efectúa la prueba con diferentes flujos inspiratorios o espiratorios^(14,15).

La ecuación para el cálculo es similar a la de la técnica de reinhalación:

$$TL_{CO} = b \cdot Va / t \cdot \log_{10} [(F_{inicial\ co} - Fv_{co}) / (F_{final2\ co} - Fv_{co})]$$

Donde, $F_{inicial\ co}$ es la concentración alveolar inicial que se calcula de la concentración inspirada y del grado de dilución medido con el helio, según esta ecuación:

$$F_{inicial\ co} = F_{inspirada\ co} \cdot F_{alveolar\ He} / F_{inspirada\ He}$$

A pesar de ser la técnica más usada, no está exenta de algunos inconvenientes. En personas con poco volumen pulmonar y en niños es difícil obtener una muestra espirada suficiente como para garantizar que la muestra sea solo alveolar sin contaminación del espacio muerto. Esto puede solventarse empleando analizadores rápidos de infrarrojos, que permiten una análisis continuo del gas y, por lo tanto, de la difusión en cada punto de la espiración (Fig. 5). También algunos pacientes tienen gran dificultad para poder mantenerse en apnea durante los diez segundos que exige la prueba. Otro inconveniente es la dificultad de usar este test para su análisis durante el ejercicio.

Los criterios de estandarización de la técnica de respiración única establecidos en la última normativa conjunta de la ATS y ERS⁽¹⁶⁾ se recogen en la tabla 1.

TABLA 1.

Parámetros estandarizados	Recomendaciones ATS-ERS
Condiciones para medida	No ejercicio extenuante 2 h previas No comida copiosa previa Reposo sentado 5 min antes prueba
Tabaco	No fumar 24 horas antes
% O ₂ en gas inspirado	21 % de oxígeno (ERS), 17 % (ATS)
Volumen inspiratorio	VC > 90 % y < 4 seg
Apnea	Glottis abierta, no Müller ni Valsalva
Tiempo de apnea (TA).	Duración de apnea: 10 seg ± 2
Cálculo TA	Jones y Meade
Maniobra espiratoria	La espiración debe ser rápida, sin indecisión o interrupción
Volumen de lavado de espacio muerto	0,75 -1,0 L
Tamaño de muestra alveolar	0,5 y 1 L
Intervalo entre pruebas	> 4 min

FACTORES QUE AFECTAN A LA MEDICIÓN DE LA TL_{CO}

El valor de la TL_{CO} depende del sexo, edad y talla del paciente. Por este motivo, los valores obtenidos deben compararse con unos valores de referencia. Existen diferentes factores que pueden afectar a la medición de la TL_{CO} y hay que corregir. Los más importantes son:

Cambios en el volumen alveolar

La medición de la TL_{CO} se ve afectada por el volumen alveolar al que se efectúa la prueba. En sujetos sanos puede deberse a un volumen alveolar (V_A) más bajo del normal, por coger un volumen inspirado inferior al máximo, ya sea voluntaria o involuntariamente. La variación en el V_A es el factor que muchos autores consideran como la principal causa de las variaciones de la reproducibilidad de la técnica^(17,18). Las variaciones en la difusión por cambios en el V_A se producen principalmente a causa de las variaciones de la Dm⁽¹⁷⁻²¹⁾, ya que diversos autores han mostrado que no existen variaciones significativas en el Vc⁽¹⁷⁻²³⁾.

En el caso de pacientes con enfermedades restrictivas y, por lo tanto, con disminución

del V_A, presentan tanto una alteración del Dm como del Vc. En el enfisema, a pesar de existir un aumento del volumen pulmonar, éste puede no ser detectado debido a la mala distribución del gas inspirado que acaece en esa patología y que tiende a infravalorar el volumen pulmonar. Algunos sujetos normales pueden tener incrementado su V_A, paralelamente a la capacidad vital, como expresión de un valor normal real más alto que el teórico.

Si el volumen alveolar se encuentra claramente fuera de los límites normales predichos, recomendamos utilizar un coeficiente de corrección para el V_A real⁽²⁴⁾.

Cambios en la concentración de hemoglobina

La anemia es causa de una disminución de la capacidad de difusión⁽²⁵⁾ y, por el contrario, la poliglobulia causa un incremento de la misma⁽²⁶⁾. Se considera que una disminución de la concentración de hemoglobina de 2,5 a 3 g puede reducir el valor de la TL_{CO} en un 10 %, por ello se recomienda la corrección de la TL_{CO} en función de la hemoglobina real, cuando ésta se encuentra alterada. Puede usarse la fórmula propuesta por Cotes et al.⁽²⁵⁾:

- Varones:

$$TL_{CO} \text{ corregida} = TL_{CO} \text{ medida} \cdot (Hb + 10,22) / (1,7 \cdot Hb)$$

- Mujeres:

$$TL_{CO} \text{ corregida} = TL_{CO} \text{ medida} \cdot (Hb + 10,22) / (1,8 \cdot Hb)$$

No obstante hay que ser muy prudentes al interpretar los resultados corregidos, al existir diversos componentes en la respuesta del organismo a la anemia.

Cambios por alteraciones hemodinámicas

La TL_{CO} depende directamente del V_c ⁽²⁷⁾. El valor del V_c depende de las relaciones entre las presiones en la arteria pulmonar, aurícula izquierda y a nivel alveolar, donde existirían diferencias regionales. Los mecanismos implicados en el incremento del V_c son: el reclutamiento de los capilares cerrados previamente y la distensión de los existentes.

Cambios con la postura

Algunos autores han observado cambios en la capacidad de difusión desde la posición de supino a la de sentado^(10,14,28). Los mecanismos implicados son los mismos que los mencionados en el apartado anterior, pero también se ha postulado sobre el efecto del propio volumen ocupado por el corazón en estos cambios. En pacientes con esclerosis sistémica no se ha objetivado esta respuesta aunque el mecanismo no está aclarado⁽²⁹⁾.

Ritmo circadiano

Parece que existen valores máximos por la mañana, disminuyendo después progresivamente a lo largo del día. La variación es pequeña (entre el 1 y el 7%).

Otras variables

Los cambios en la relación V_A/Q pueden condicionar diferencias en las relaciones TL_{CO}/V_A y TL_{CO}/Q , diferencias que pueden ser regionales. Gurtner⁽¹⁸⁾ mostró que estas diferencias pueden ser mayores en posición sentada, de pie, con el Valsalva o a capacidad pulmonar total, que en decúbito, CFR o en el ejercicio.

Las obstrucciones inspiratorias incrementan la TL_{CO} ⁽¹⁵⁾.

El espacio muerto del sujeto así como la retención de CO (presión de CO en sangre previa a la prueba, que suele ser más alta en fumadores), afectan a la medición, por lo que se suele recomendar el uso de correcciones, aunque estas correcciones están sujetas a controversia⁽¹³⁾. En cualquier caso, es necesario mencionar cómo se ha efectuado la prueba, en qué circunstancias y qué factores de corrección se han usado.

INTERPRETACIÓN^(4,5,16,30)

Este test se altera cuando hay pérdida de parénquima pulmonar funcionante, ya sea de manera global o selectiva capilar. La alteración puede producirse con un V_A disminuido (fibrosis), normal (patología vascular) o aumentado (enfisema).

Dicho de un modo más fisiológico, la disminución de la difusión, siempre que se efectúe a una pO_2 alveolar estándar y una vez descartado que se deba a una anemia o a disminución del volumen alveolar, implica una alteración en el D_m , en el V_c o en ambos.

Podemos analizar la interpretación de las alteraciones de la TL_{CO} o DL_{CO} en función de la afectación de los tres parámetros fundamentales: D_m , V_c y θ .

Alteraciones en el factor de membrana (D_m)

Hay que tener en cuenta que este factor no solo se altera por variaciones en la propia membrana, sino también por trastornos de la difusión en fase gaseosa (mezclado de gases por difusión dentro del alveolo). Este mecanismo puede ser responsable de parte de la disminución de la difusión observada en algunos tipos de enfisema⁽³¹⁾. La capacidad de difusión pulmonar estimada utilizando óxido nítrico (DL_{NO}) se ha propuesto como una medida directa de la conductancia de la membrana alveolar (D_{mno}), ya que la velocidad de unión del óxido nítrico a la Hb es unas 280 veces más rápida que la del monóxido de carbono, lo que

implica que la θ_{NO} es muy grande y, por tanto, $[1/(\theta_{NO} \cdot Vc)]$ tiende a 0 y DL_{NO} sería prácticamente igual a Dm_{no} ⁽⁵²⁾. Si realizamos al mismo tiempo la medición de la TL_{CO} , y teniendo en cuenta la relación fija que hay entre Dm_{no} y Dm_{co} , podemos calcular el valor de Vc y separar así los dos componentes que determinan la difusión pulmonar de CO .

Alteraciones en el volumen capilar pulmonar (Vc)

Este factor es el principal implicado en las alteraciones de la difusión. Disminuye en la anemia, obstrucción capilar o arteriolar, ya sea total o parcial, y en la destrucción del parénquima. Aumenta en la poliglobulia, en el sangrado intra-alveolar (por aumento del volumen extracapilar) y en procesos que distienden los capilares (aumentos de presión intra-capilar).

Alteraciones en la θ

Este factor es la tasa de combinación del gas con la hemoglobina. En el caso del CO , depende principalmente de la presión parcial de oxígeno, el cual compite con él por la hemoglobina. Cuanto mayor sea la presión de O_2 , menor es la θ .

Un motivo de confusión es pretender relacionar los resultados de esta prueba con la medida arterial de la pO_2 . En principio no hay una directa correlación entre estas dos pruebas en condiciones basales y solo existe cierta concordancia con la hipoxemia durante el esfuerzo, sobre todo en ambiente hipóxico. Aunque la difusión de membrana es similar para los dos gases, no ocurre lo mismo en el compartimiento hemático, ya que no existen prácticamente niveles importantes de pCO en el hematíe y, por lo tanto, no existen variaciones importantes del gradiente a lo largo del recorrido de la sangre a través del capilar.

En contraste, para el oxígeno el gradiente varía a medida que la Hb se va saturando, y lo mismo ocurre con la velocidad de combinación del oxígeno con la Hb, que también varía según el grado de saturación. Además, el transporte de oxígeno en condiciones basales es depen-

TABLA 2. Propiedades de distintos gases respiratorios

	Peso molecular	β	s	Tasa de difusión
O_2	32	0,010	0,024	1
C_2H_2	26	0,33	0,749	34,8
CO_2	44	0,25	0,567	20,3
CO	28	0,008	0,018	0,83
NO	30	0,018	0,041	1,76

β : capacitancia ($mmol \cdot min^{-1} kPa^{-1}$) y s : solubilidad ($vol. vol^{-1} atm^{-1}$). Tasa de difusión: relativa al oxígeno.

diente del flujo sanguíneo. Esto se debe parcialmente al oxígeno disuelto en plasma pero, principalmente, porque la Hb se satura antes de terminar el recorrido capilar. Esto condiciona que, mientras la velocidad de paso no sea excesiva y permita un tiempo de contacto suficiente para una saturación completa, la transferencia aumentará en proporción al flujo. Pasada una determinada velocidad, todo incremento de la misma condicionará una menor saturación. Como el gradiente varía y la pO_2 venosa también puede variar, es muy difícil calcular el efecto global^(4,33).

Se puede tener una aproximación de la difusión para el oxígeno utilizando la difusión del CO según la fórmula:

$$1 / T_L O_2 = 1 / (1,23 \cdot Dm_{co}) + 1 / \theta O_2 \cdot Vc$$

El valor 1,23 es la relación de la tasa de difusión del O_2 en relación con el CO (Tabla 2) y θO_2 es la tasa de reacción del oxígeno con la Hb, cuando está parcialmente reducida aunque, como hemos comentado, varía según la presión de oxígeno. Se ha sugerido un valor de 2,73 en unidades tradicionales. Esta medición tiene interés fisiológico pero no clínico.

Constante de Krogh (K_{CO})

Otra de las mayores confusiones es la interpretación de la relación entre la difusión y el volumen alveolar, relación llamada **constante de Krogh** o K_{CO} . Esta constante se desarrolló con

la intención de comparar sujetos con distintos tamaños pulmonares, pero siempre haciendo la prueba a máximo volumen pulmonar. Frecuentemente se interpreta como una constante de difusión, ajustada por volumen pulmonar, para interpretar resultados de pacientes con patologías restrictivas, lo que es un lamentable error^(21,23,24). En un mismo sujeto, la K_{CO} aumenta de manera exponencial al descender el volumen alveolar al cual se efectúa la prueba, por lo que deja de ser una constante dentro del individuo (Fig. 6). Para solucionar este problema, o bien se comparan los resultados del paciente con la gráfica teórica, o se utiliza un factor de corrección como el publicado por nuestro grupo hace unos años (Z_{CO})⁽²⁴⁾.

RELEVANCIA CLÍNICA Y APLICACIONES⁽³⁻⁶⁾

La prueba de difusión se complementa con la espirometría, para ayudarnos en el diagnóstico diferencial de la patología pulmonar y debe ser utilizado como procedimiento de rutina⁽³⁴⁾ (Tabla 3). Su utilidad se puede evaluar sobre patologías agrupadas, aunque múltiples enfermedades pueden alterar la TL_{CO} (Tabla 4).

Enfermedades obstructivas

Dentro de este grupo, es el enfisema la enfermedad en la que la medición de la TL_{CO} tiene una mayor utilidad. Se ha comprobado que la TL_{CO} se encuentra descendida en pacientes con evidencia histológica de enfisema⁽³⁵⁾ y, de hecho, parece ser la prueba que mejor correlaciona con el grado de enfisema^(36,37). Las causas del descenso en pacientes

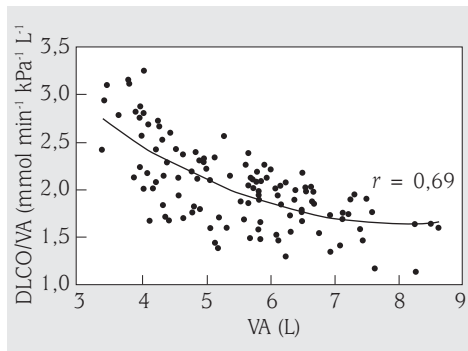


FIGURA 6. Relación entre la relación TL_{CO}/VA (K_{CO}) y el volumen alveolar (VA) en un grupo de sujetos normales. En este grupo de sujetos normales se efectuó la difusión a distintos volúmenes modificando voluntariamente el volumen inspirado. Puede observarse que, al disminuir el VA, la K_{CO} se incrementa exponencialmente. Si la K_{CO} se comportara como constante, tendríamos una línea recta horizontal (adaptado de Frans A, et al. *Respir Med.* 1997; 91: 263-73).

con enfisema son la pérdida inicial de superficie alveolo-capilar útil para el intercambio, la reducción del lecho capilar pulmonar y la limitación del mezclado intrapulmonar de gases. Es la mejor prueba funcional de diagnóstico y valoración del enfisema pulmonar y la que mejor correlaciona con la severidad del mismo. Asimismo, nos permite diferenciar funcionalmente el enfisema de la EPOC tipo bronquitis crónica, teniendo valor pronóstico entre estas 2 entidades⁽³⁸⁾.

En el asma bronquial, la TL_{CO} puede estar aumentada durante las crisis severas, aunque la causa de este incremento no esté clara.

TABLA 3. Tabla de diagnóstico diferencial utilizando la espirometría, la prueba de difusión de CO y la compliance o distensibilidad

	VC	FEV ₁ /FVC	TL_{CO}	Compliance
Asma	N o ↓	↓↓	N o ↑	N o ↑
EPOC tipo bronquitis	N	↓↓	N	N o ↓
EPOC tipo enfisema	N o ↓	↓↓	↓↓	↑↑
Restricción intersticial difusa	↓↓	N	↓↓	↓↓
Restricción extraparenquimatosa	↓↓	N	N	N

TABLA 4. Causas de alteración de la TL_{CO}**Incrementos**

- Obesidad
- Entrenamiento físico
- Asma
- Sangrado intra-alveolar (en síndrome de Goodpasture, hemosiderosis idiopática, lupus diseminado, etc.)
- *Shunt* izquierda-derecha
- Estenosis mitral (estadios iniciales)

Descensos

- Enfisema
- Anemia
- Bronquiolitis obliterante difusa
- Fibrosis pulmonar idiopática
- Colagenosis
- Hipertensión arterial pulmonar
- Micro-tromboembolismo de repetición
- Valvulopatías cardíacas
- Síndrome de Raynaud
- Sarcoidosis
- Neumoconiosis
- Asbestosis
- Histiocitosis
- Linfangiomatosis
- Enfermedad de Crohn
- Eosinofilia tropical
- Neumonitis post-radiación
- Trasplante de médula ósea
- Reacciones a medicamentos (bleomicina, nitrofurantoína, amiodarona, etc.)
- Inhalantes tóxicos (humos de combustión, CO, NO, etc.)
- Inhalantes orgánicos (alveolitis)
- Ingestión de sustancias tóxicas (aceite de colza, paraquat, etc.)
- Cirrosis biliar primaria
- Adicciones a drogas endovenosas
- Embolismo graso
- Linfangitis carcinomatosa
- Secuelas del distrés respiratorio del adulto
- Secuelas de la gripe y neumonía por micoplasma
- Enfermedad hepática avanzada
- Insuficiencia renal crónica

Enfermedades intersticiales difusas

Son otro grupo importante dentro de las causas de disminución de la difusión. Aunque parte de este descenso es debido a la disminución del volumen alveolar⁽⁵⁹⁾, el resto es debido a alteraciones estructurales (incremento del grosor de la membrana alveolocapilar, reducción del volumen capilar pulmonar, etc.). Esta prueba es muy sensible para detectar alteraciones que no son apreciadas por otras técnicas (espirometría o técnicas de imagen). Se ha observado que, en pacientes con evidencia histológica de afectación intersticial⁽⁴⁰⁾ y radiología normal, el 71 % tenían una capacidad de difusión por debajo del 80 % de su valor de referencia. No obstante, no parece guardar muy buena correlación con la severidad de la afectación en la neumonía intersticial usual, aunque sí con la supervivencia^(41,42). En el reciente consenso ATS/ERS para el diagnóstico y manejo de esta enfermedad, establecen como unos de los criterios de mal pronóstico el descenso de la TL_{CO} ≥ 15 % en 6-12 meses⁽⁴³⁾.

Tampoco permite diferenciar entre las distintas enfermedades intersticiales (sarcoidosis, histiocitosis X, linfangitis, etc.), aunque pueden existir diferencias cuantitativas en el grado de afectación cuando se estudian por grupos. Igualmente se vio relación con la enfermedad del injerto contra huésped⁽⁴⁴⁾ en sujetos sometidos a trasplante de médula ósea. También es sensible a las alteraciones intersticiales difusas producidas por fármacos (bleomicina, nitrofurantoína, etc.), insecticidas (paraquat) o por hipersensibilidad.

Enfermedades vasculares pulmonares

Se han detectado alteraciones de la difusión, tanto en la hipertensión arterial pulmonar primaria⁽⁴⁵⁾ o secundaria a colagenosis⁽²⁹⁾, como en la enfermedad tromboembólica pulmonar, en especial en la forma de micro-trombos de repetición^(46,47), siendo muy sensible en dichos trastornos.

Por otra parte, la difusión puede incrementarse, como hemos comentado anteriormente, en las vasculitis con sangrado intraalveolar⁽²³⁾

y en cortocircuitos intracardiacos izquierda-derecha⁽⁴⁶⁾. También son interesantes las alteraciones de la difusión en la estenosis mitral produciéndose, en una primera fase, el incremento de la presión venosa pulmonar con un incremento en el volumen capilar y, en fases más avanzadas, la vasoconstricción refleja y edema con lo que la TL_{CO} disminuye⁽⁴⁸⁾.

Valoración del riesgo quirúrgico en la resección pulmonar

En casos de espirometría patológica, la TL_{CO} llega a ser el indicador funcional más importante de mortalidad y de complicaciones postoperatorias, estando incluida actualmente en los algoritmos que valoran la operabilidad en pacientes en los que se planea una resección pulmonar⁽⁴⁹⁾.

LIMITACIONES Y PROBLEMAS TÉCNICOS

No hay contraindicaciones para realizar la técnica salvo la incapacidad para efectuar la maniobra. Es una técnica muy segura en la práctica diaria, sin complicaciones derivadas de la misma. Las principales limitaciones son inherentes a cualquier tipo de técnicas y se derivan de la variabilidad de los valores de referencia publicados⁽⁴⁹⁻⁵²⁾ y la utilización o no de los diversos factores de corrección. Esto hace necesario extremar las medidas de control de calidad y tener valores de referencia propios o bien comparar a un grupo heterogéneo de nuestra población normal con los valores publicados.

Otras limitaciones se refieren a cada técnica en particular, algunas de las cuales las hemos comentado en la descripción de las mismas. La técnica más extendida de la respiración única, aunque frecuentemente no puede ser realizada en sujetos con poca capacidad vital (habitual en mujeres con fibrosis pulmonar) y suele ser incorrecta o infructuosa en sujetos con disnea basal. Asimismo, aunque se ha efectuado durante el ejercicio, es de muy difícil ejecución. Estos problemas no se plantean con la técnica de reinhalación pero, de momento, no se está utilizando en el ámbito clínico.

Otro de los problemas es la diferencia entre distintos equipos y laboratorios, así como la dificultad para la detección de errores de medición. Es necesario utilizar simuladores con protocolos complejos y largos de realizar, para poder detectar estos errores en la medición de los analizadores y, habitualmente, no están disponibles en los laboratorios de función pulmonar.

CONCLUSIÓN

La TL_{CO} o DL_{CO} es una prueba de fácil realización que debe ser incluida, junto a la espirometría y la gasometría, en la valoración inicial y de rutina de pacientes con patología respiratoria para el diagnóstico precoz de algunas enfermedades, el diagnóstico diferencial y la valoración del riesgo quirúrgico en la resección pulmonar. Su fácil ejecución, reproducibilidad, sensibilidad y el hecho de ser incruenta y poco molesta, la hacen idónea para su empleo cotidiano en la práctica clínica. Las mejoras técnicas continuas en los últimos años, sobre todo con la incorporación del uso de los analizadores rápidos de gases, ayudará a controlar mejor la calidad de las pruebas y solucionar la problemática encontrada en sujetos con baja capacidad vital.

BIBLIOGRAFÍA

1. Connie CW. Recruitment of lung diffusing capacity. *Chest*. 2002; 122: 1774-83.
2. Galdiz B, Gistau C, López de Santamaría E, Peces-Barba G. Capacidad de difusión del monóxido de carbono (DL_{CO}). Manual SEPAR de procedimientos. Módulo 3. 2002. p. 16-37.
3. Ayers LN. Carbon monoxide diffusing capacity: En: Wilson AF, ed. *Pulmonary function testing. Indications and interpretations*. Orlando: Grune & Stratton Inc.; 1985. p. 135-52.
4. Frahi LE, Tenney SM. Vol. IV Gas exchange. En: *Handbook of Physiology. Section 3: The respiratory system*. New York: Oxford University Press; 1987.
5. Bates DV. *Respiratory function in disease*. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1989.
6. Van Kessel AL. Pulmonary diffusing capacity for carbon monoxide. En: Clausen JL, ed. *Pul-*

- monary function testing. Guidelines and controversies. Orlando: Grune & Stratton Inc.; 1984. p. 166-86.
7. Petrini MF, Peterson BT, Hyde RW. Lung tissue volume and blood flow by rebreathing theory. *J Appl Physiol*. 1978; 44: 795-802.
 8. Peterson BT, Petrini MF, Hyde RW, Schreiner BF. Pulmonary tissue volume in dogs during pulmonary edema. *J Appl Physiol*. 1978; 44: 782-95.
 9. González Mangado N, Barberà Mir JA, Peces-Barba G, Vallejo Galbete J, Lahoz Navarro F. Pulmonary parenchymal tissue volume and pulmonary capillary blood flow in normal subjects. *Respiration*. 1986; 50: 9-17.
 10. Rodríguez-Nieto MJ, Peces-Barba G, Paiva MJ, Verbank S, González Mangado N. Lower pulmonary diffusing capacity in the prone versus supine posture. *J Appl Physiol*. 2004; 96: 1937-42.
 11. Cotton DJ, Graham BL. Single-breath carbon monoxide diffusing capacity or transfer factor. Physiologic basis of respiratory disease. Chapter 57. Editorial BC Decker Inc.; 2005. p. 659-69.
 12. Horstman M, Mertens F, Stam H. Transfer factor for carbon monoxide. *Eur Respir*. 2005; 31: 127-45.
 13. Leech JA, Martz L, Liben A, Becklade MR. Diffusing capacity for carbon monoxide. The effects of different derivations of breathhold time and alveolar volume and of carbon monoxide back pressure on calculated results. *Am Rev Respir Dis*. 1985; 132: 1167-9.
 14. González-Mangado N, Peces-Barba G, Cabanillas Martín J, Vallejo Galbete J, Lahoz-Navarro F. TLco SB: reproducibilidad de tres métodos de medición (Cotes, Ogilvie y ESP). *Arch Bronconeumol*. 1987; 23 (Supl 1): 33.
 15. González Mangado N, Peces-Barba G, Lahoz-Navarro F. Effects of inspiratory and expiratory time and high mouth pressure on calculated DLco by the single breath procedure. *Respiration*. 1990; 57: 280-5.
 16. MacIntyre N, Crapo RO, Viegi G, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J*. 2005; 26: 720-35.
 17. Cadigan JB, Marks A, Ellicott MF, Jones RH, Gaensler EA. An analysis of factors affecting the measurement of pulmonary diffusing capacity by the single breath method. *J Clin Invest*. 1961; 40: 1495-514.
 18. Gurtner GH, Fowler WS. Interrelationships of factors affecting pulmonary diffusing capacity. *J App Physiol*. 1971; 30: 619-24.
 19. Miller JM, Johnson RL. Effect of lung inflation on pulmonary diffusing capacity at rest and exercise. *J Clin Invest*. 1966; 45: 493-500.
 20. Hamer NAJ. Variations in the components of the diffusing capacity as the lung expands. *Clin Sci*. 1963; 24: 275-85.
 21. González Mangado N, Lahoz Navarro F. Factores que afectan al factor de transferencia para el CO en el pulmón. con especial referencia a cambios en el volumen alveolar. *Arch Bronconeumol*. 1982; 18: 152-5.
 22. Hughes JM, Lockwood DN, Jones HA, Dark RJ. DLco/Q and diffusion limitation at rest and on exercise in patients with interstitial fibrosis. *Respir Physiol*. 1991; 83: 155-66.
 23. Lipscomb DJ, Patel K, Hughes JMB. Interpretation of increases in the transfer coefficient for carbon monoxide (TLco/Va or Kco). *Thorax*. 1978; 33: 728-33.
 24. González Mangado N, Vallejo Galbete J, Lahoz Navarro F. Desarrollo de una nueva constante de difusión no afectada por cambios en el volumen alveolar. *Arch Bronconeumol*. 1985; 21: 4-8.
 25. Cotes JE, Dabbs JM, Elwood PC, Hall AM, McDonald A, Saunders MJ. Iron-deficiency anaemia: its effect on transfer factor for the lung (diffusing capacity), and ventilation and cardiac frequency during submaximal exercise. *Clin Sci*. 1972; 42: 325-35.
 26. Burgess JH, Bishop JM. Pulmonary diffusing capacity and its subdivisions in polycythemia vera. *J Clin Invest*. 1963; 42: 997-1006.
 27. Karp RB, Graf PD, Nadel JA. Regulation of pulmonary capillary blood volume by pulmonary arterial and left atrial pressures. *Circulation Res*. 1968; 22: 1-10.
 28. Spielvogel H, Vargas E, Antezana G, Barragan L, Cudkowicz L. Effects of posture on pulmonary diffusing capacity and regional distribution of pulmonary blood flow in normal male and female high altitude dwellers at 3.650 m (12.200 ft). *Respiration*. 1978; 35: 135-65.
 29. Thurm CA, Wigley FM, Dole WP, Wise RA. Failure of vasodilator infusion to alter pulmonary diffusing capacity in systemic sclerosis. *Am J Med*. 1991; 90: 547-52.
 30. Cotes JE. Measurement of transfer factor (Diffusing capacity) and its subdivisions. En: Cotes JE, ed. Lung function: Assessment and

- application in medicine. Fifth edition. Blackwell Scientific Publications; 1993. p. 299-324.
31. González Mangado N. Alteraciones del intercambio gaseoso. *Medicine*. 1992; 6 (22): 977-85.
 32. Tamhane RM, Johnson RL Jr, Hsia CC. Pulmonary membrane diffusing capacity and capillary blood volume measured during exercise from nitric oxide uptake. *Chest*. 2001; 120: 1850-6.
 33. McHardy GJR. Diffusing capacity and pulmonary gas exchange. *Br J Dis Chest*. 1972; 66: 1-20.
 34. González Mangado N. Valor clínico de la medición de la capacidad de difusión pulmonar. *Archos Bronconeumol*. 1988; 24: 128-33.
 35. Gelb AF, Gold WM, Wright RR, Bruch HR, Nadel JA. Physiological diagnosis of subclinical emphysema. *Am Rev Respir Dis*. 1973; 107: 50-63.
 36. Thurbeck WM. Pathophysiology: clinicopathologic correlations. En: Thurbeck WM, ed. *Chronic airflow obstruction in lung disease*. Philadelphia: WB Saunders; 1976. p. 350-444.
 37. Pare PD, Brooks LA, Bates J, et al. Exponential analysis of the lung pressure-volume curve as a predictor of pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis*. 1982; 126: 54-61.
 38. Dubois P, Machiels J, Smeels F, Delwiche JP, Lulling J. CO transfer capacity as a determining factor of survival for severe hypoxaemic COPD patients under long-term oxygen therapy. *Eur Respir J*. 1990; 3: 1042-7.
 39. González Mangado N, Avilés Inglés MJ, Peces-Barba G, Arévalo González M, Lahoz Navarro F. A simple method of correcting diffusing capacity for alveolar volume reduction in restrictive lung diseases. *Respiration*. 1987; 52: 163-70.
 40. Epler GR, McLoud TC, Gaensler EA, Mikus JP, Carnngton CB. Normal chest roentgenograms in chronic diffuse infiltrative lung disease. *N Engl J Med*. 1978; 298: 934-9.
 41. Tukiainen P, Taskmen E, Holsti P, K-orhola O, Valle M. Prognosis of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax*. 1983; 38: 349-55.
 42. Altman RD, Medsger TA Jr., Bloch DA, Michel BA. Predictors of survival in systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum*. 1991; 34: 403-13.
 43. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martínez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based Guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 183: 788-824.
 44. Tail RC, Burnett AK, Robertson AG, et al. Subclinical pulmonary function defects following autologous and allogenic bone marrow transplantation: relationship to total body irradiation and graft-versus-host disease. *Int J Radial Oncol Biol Phys*. 1991; 20: 1219-27.
 45. Martín Escribano P, Gómez Sánchez MA, Díaz de Atauri MJ, et al. Exploración funcional pulmonar en pacientes con hipertensión arterial pulmonar. *Arch Bronconeumol*. 2005; 41 (7): 380-4.
 46. Weinberger SE, Johnson TS, Weiss ST. Use and interpretation of the single-breath diffusing capacity. *Chest*. 1980; 78: 483-8.
 47. Horn M, Ries A, Neveu C, Moser K. Restrictive ventilatory pattern in precapillary pulmonary hypertension. *Am Rev Respir Dis*. 1983; 128: 163-5.
 48. Werner FM, Beneken Kolmer HH. The CO single breath transfer factor of the lung. A reliable clinical parameter in valvular heart disease. *Respiration*. 1981; 41: 155-65.
 49. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, et al. The European Respiratory Society and European Society of Thoracic Surgeons clinical guidelines for evaluating fitness for radical treatment (surgery and chemoradiotherapy) in patients with lung cancer. *Eur Resp J*. 2009; 34: 17-41.
 50. Paoletti P, Viegi G, Pistelli G, et al. Reference equation 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.
 51. Jensen RL, Crapo RO. Diffusin capacity: how to get it right. *Respiratory Care* 2003; 48 (8): 777-82.
 52. Macintyre NR III, Davies J, MacIntyre NR, Crapo RO. For the ATS pulmonary function laboratory standards committee characteristics of pulmonary function laboratories in North America. *AM J Respir Crit Care Med*. 2002; 165: A200.