

# APLICACION CLINICA DE LOS ESTUDIOS DE LAS RELACIONES VENTILACION-PERFUSION ( $\dot{V}_A/\dot{Q}$ ) PULMONARES (técnica de eliminación de los gases inertes múltiples)<sup>1</sup>

R. RODRIGUEZ ROISIN

Servei de Pneumologia i Al·lèrgia Respiratòria. Hospital Clínic. Facultat de Medicina. Universitat de Barcelona. Barcelona.

*«...Muchas de las ideas que he expuesto son sumamente especulativas, y algunas, sin duda, erróneas. No obstante, en cada caso he ofrecido los motivos en los que me he basado para defenderlas. Los datos falsos perjudican seriamente el progreso de la ciencia, ya que perduran durante el largo tiempo; sin embargo, las ideas falsas, si están basadas en datos objetivos, son inofensivas puesto que todo el mundo halla un placer malsano en probar su falsedad...»*

... Charles Darwin

## Interés actual

La función esencial del pulmón consiste en asegurar que el intercambio de gases sea adecuado. Para realizar tal cometido, garantiza unos niveles apropiados de oxígeno ( $O_2$ ) y facilita la eliminación del anhídrido carbónico ( $CO_2$ ), los cuales representan, junto con el nitrógeno ( $N_2$ ), los tres gases fisiológicos principales. Los factores que regulan la presión parcial de estos gases en cada unidad alveolar pueden ser pulmonares y extrapulmonares. Entre los primeros figuran la presión inspiratoria de  $O_2$ , la ventilación alveolar, los cocientes o relaciones ventilación-perfusión ( $\dot{V}_A/\dot{Q}$ ), el shunt y la difusión alveolo capilar de  $O_2$ ; entre los segundos, el gasto cardíaco, el consumo de  $O_2$ , la cifra de hemoglobina, el equilibrio ácido-base, la temperatura corporal y la situación de la curva de disociación de la oxihemoglobina o  $P50$ <sup>1,2</sup>. Destacan, por encima de todo, la ventilación alveolar, las relaciones  $\dot{V}_A/\dot{Q}$ , el shunt, el gasto cardíaco y el consumo de  $O_2$ , que son con-

siderados los factores fundamentales. Cuando el intercambio pulmonar de gases fracasa, aparecerá hipoxemia y/o hipercapnia dependiendo del mecanismo fisiopatológico subyacente. Se acepta actualmente que el desequilibrio en las relaciones  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  representa el mecanismo principal de hipoxemia, la cual puede asociarse en determinadas circunstancias a hipercapnia, y se considera que la gran mayoría de las situaciones que cursan son insuficiencia respiratoria obedecen casi exclusivamente a anomalías en las relaciones  $\dot{V}_A/\dot{Q}$ . Si, además, se contempla el shunt como un caso extremo de desequilibrio en las relaciones  $\dot{V}_A/\dot{Q}$ , en el que dicho cociente es nulo ( $\dot{V}_A/\dot{Q} = 0$ ), la hipoxemia de un gran porcentaje de las enfermedades respiratorias más frecuentes es atribuible a anomalías en los cocientes  $\dot{V}_A/\dot{Q}$ , mientras que tan sólo un porcentaje reducido obedecería a un mecanismo de hipoventilación alveolar. Paradójicamente, y a pesar de la importancia de las relaciones  $\dot{V}_A/\dot{Q}$ , éstas no pueden ser medidas o cuantificadas directamente. Ello contrasta con la relativa facilidad con que se pueden determinar los otros tres factores (ventilación alveolar, gasto cardíaco o consumo de  $O_2$ ) que pueden obtenerse por diferentes métodos. Es más, todos los medios

1. Subvencionado por los Proyectos CCA 8309185 y CAICYT PR 82/1787.

Recibido el 19-6-1986 y aceptado el 3-7-1986.



aplicados al estudio de las relaciones  $\dot{V}A/\dot{Q}$  adolecen de una visión relativamente simplista basada en una concepción limitada, tri- o bicompartimental. De ahí, que no resulte extraño que la determinación precisa de las relaciones  $\dot{V}A/\dot{Q}$  se haya convertido en un auténtico desafío científico. Ni tampoco sorprende el esfuerzo dedicado durante los últimos treinta años al diseño de los diversos métodos, esfuerzo que parte de unas necesidades muy concretas. En la década de los 50 surgió la aviación supersónica de combate y resultaba prioritario conocer con detalle la física de los gases del organismo y, en particular, el mecanismo fisiopatológico que regulaba la hipoxia de las grandes alturas que sufrían los aviadores<sup>3</sup>. Resulta, por tanto, útil emplazar históricamente las diversas etapas seguidas en el conocimiento y estudio de las relaciones  $\dot{V}A/\dot{Q}$  del pulmón.

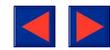
La primera corresponde a los inicios del siglo XX cuando Krogh y Lindhard reconocen que el intercambio gaseoso de cada unidad funcional pulmonar debía venir determinado por la ventilación alveolar y y la perfusión sanguínea de dicha unidad.

La segunda se inicia después de la Segunda Guerra Mundial, al conseguirse la cuantificación de las relaciones entre la ventilación alveolar, la perfusión sanguínea y el intercambio gaseoso, en general. La introducción del diagrama de Rahn y Fenn<sup>4</sup>, que facilitaba el análisis gráfico de estas relaciones, aunque no su manipulación algebraica, representó un avance notable. Sin embargo, la contribución más significativa fue la de Riley y Cournand<sup>5</sup>, que diseñaron un modelo tricompartmental, todavía hoy extensamente utilizado en la práctica diaria. Este modelo se compone de un compartimento que perfunde pero no ventila (con cociente  $\dot{V}A/\dot{Q} = 0$ ), denominado shunt fisiológico, de otro que ventila pero no perfunde (con cociente  $\dot{V}A/\dot{Q} = \infty$ ), conocido como espacio muerto fisiológico, y, por último, de un tercero que contiene el resto de la ventilación y la perfusión en forma proporcionada (compartimento ideal). Para determinar éste se debe emplear la ecuación del gas alveolar, mientras que la cantidad de shunt se mide con la ecuación del  $\dot{Q}S/\dot{Q}T$  y la ventilación del espacio muerto con la de Bohr. Otra contribución interesante, algo posterior, fue la de Briscoe et al<sup>6</sup> que describieron un modelo con dos poblaciones diferentes de unidades pulmonares, empleando técnicas de «washout». Fahri<sup>7</sup> contribuyó de forma sobresaliente al emplear dos gases inertes y definir las relaciones que deben establecerse entre el número de compartimentos alveolares que se quieren estudiar y el de los gases necesarios para caracterizarlos.

La tercera etapa se inicia a mediados de los años 60 con la introducción de las técnicas de computarización empleadas para la interpretación

de las curvas de disociación de la oxihemoglobina y carboxihemoglobina<sup>8,9</sup>. Esta fase, todavía en desarrollo, abrió las puertas al empleo de las técnicas numéricas que han facilitado la aparición de otras más recientes, necesarias para la obtención de las distribuciones continuas de los cocientes  $\dot{V}A/\dot{Q}$  en condiciones clínicas y experimentales.

La principal crítica de todos estos modelos radica, como ya se ha comentado, en la concepción demasiado simplista del pulmón, que es contemplado como un conjunto de unidades funcionales, de reducido número, con un comportamiento similar. Además, su metodología exige efectuar cambios en la fracción inspiratoria de  $O_2$ , con lo que se modifican las distribuciones originales de las relaciones  $\dot{V}A/\dot{Q}$ . En 1974, Wagner et al<sup>10,11</sup> describen una nueva técnica para la obtención de las relaciones  $\dot{V}A/\dot{Q}$ , denominada técnica de eliminación de los gases inertes múltiples (TGIM), basada en parte en los trabajos teóricos y experimentales de West<sup>12</sup>. Esta técnica, que opera con un modelo de pulmón multicompartmental compuesto por 50 unidades con cocientes  $\dot{V}A/\dot{Q}$  progresivamente crecientes (del 0, o shunt, al  $\infty$ , o espacio muerto), determina las relaciones  $\dot{V}A/\dot{Q}$  con la ayuda de unos gases extraños al organismo, inertes, especialmente seleccionados atendiendo a su coeficiente de solubilidad en sangre. Los gases más insolubles sirven esencialmente para medir las unidades con relaciones  $\dot{V}A/\dot{Q}$  de cociente reducido, mientras que los más solubles se emplean para valorar aquellas que disponen de un cociente  $\dot{V}A/\dot{Q}$  elevado<sup>13</sup>. Hoy en día, la TGIM es considerada como el método más completo, aunque también el más complejo<sup>14</sup>, para el estudio del pulmón como intercambiador de gases. Uno de los problemas más importantes que comportaban los modelos anteriores consistía en la imposibilidad de diferenciar, por un lado, las áreas con cocientes  $\dot{V}A/\dot{Q}$  nulos (shunt) de aquellas con una relación  $\dot{V}A/\dot{Q}$  reducida (pero no nula) y, por otro, las de cocientes  $\dot{V}A/\dot{Q}$  igual a infinito (espacio muerto) de aquellas con una relación  $\dot{V}A/\dot{Q}$  aumentada (pero no  $\infty$ ). La TGIM fue esencialmente diseñada para mejorar la capacidad de resolución del espectro de las relaciones  $\dot{V}A/\dot{Q}$ , precisamente a nivel de sus extremos más conflictivos. Además, cuantifica el grado de limitación de la difusión alveolo-capilar de  $O_2$ , al poder estimar el valor teórico de la  $PaO_2$  que corresponde a un desequilibrio predeterminado en las relaciones  $\dot{V}A/\dot{Q}$  y permite, por tanto, su comparación con el valor medido. Toda diferencia, no debida a error experimental, entre ambas mediciones, la real y la estimada, será indicativa de la existencia de una limitación en la difusión alveolo-capilar de  $O_2$ . Sin embargo, la contribución más importante de la TGIM consiste en ser el único método capaz de diferenciar y ponderar, de forma apropiada, el papel fisiopatológico de



cada uno de los factores pulmonares y extrapulmonares que regulan los valores de la  $PO_2$  y  $PCO_2$  en sangre arterial y venosa. A pesar de que ningún método ni técnica están exentos de error y que ninguno es absolutamente perfecto, se acepta mayoritariamente que la TGIM es capaz de resolver los problemas clínicos del intercambio de gases de una forma considerablemente superior a como lo hacían los modelos anteriores.

### Técnica de eliminación de los gases inertes múltiples. Aspectos teóricos (\*)

Cualquier desequilibrio en las relaciones  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  del pulmón conlleva obligadamente anomalías en las presiones parciales del  $O_2$ ,  $CO_2$  y  $N_2$ . Aunque resultaría posible, teóricamente, obtener información sobre dicho desequilibrio mediante el empleo de estos tres gases, sus propiedades físico-químicas son poco idóneas. En primer lugar, la cantidad de información que pueden aportar es reducida, ya que al tratarse únicamente de tres gases sólo permiten operar con tres unidades o compartimentos; en segundo lugar, su gama de coeficientes de solubilidad en sangre es limitada. Cuando existen desequilibrios en las relaciones  $\dot{V}_A/\dot{Q}$ , el comportamiento de cualquier gas viene determinado fundamentalmente por la pendiente de su curva de disociación en sangre y el coeficiente de solubilidad. De ahí, que las limitaciones que se dan con los gases fisiológicos sean notables, en particular con el  $O_2$ . En este sentido, la capacidad de eliminación de los gases inertes resulta mucho más adecuada, ya que, por un lado, presentan curvas de disociación lineales y, por otro, disponen de una amplia gama de coeficientes de solubilidad en sangre (que alcanza una proporción de  $10^3$ ), entre el hexafluoruro de azufre ( $SF_6$ ), el más insoluble, y la acetona, el más soluble<sup>12,18</sup>. En suma, la TGIM mide las distribuciones (o cantidades) de ventilación alveolar ( $\dot{V}_A$ ) y perfusión sanguínea ( $\dot{Q}$ ) en 50 unidades alveolares funcionales con cocientes  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  diferentes, mediante el empleo de seis gases inertes.

La TGIM se basa en el principio de equilibrio de masas. Se entiende por gas inerte todo gas que no es capaz de combinarse químicamente con ningún elemento orgánico contenido en el plasma, como por ejemplo la hemoglobina. Si un gas inerte, extraño al organismo, es eliminado por una unidad funcional pulmonar o por un conjunto homogéneo de ellas, la cantidad de gas contenida en el aire espirado ( $\dot{V}_{Gas}$ , en ml/min), puede expresarse del siguiente modo:

$$\dot{V}_{Gas} = 100 \cdot F_{AGas} \cdot \dot{V}_A \quad (1)$$

(\*) En este artículo no se incluye ninguna referencia metodológica de la TGIM, cuya descripción detallada está recogida en otras publicaciones más apropiadas<sup>15-17</sup>.

en donde  $F_{AGas}$  corresponde a la fracción porcentual de la concentración alveolar del gas y  $\dot{V}_A$  a la ventilación alveolar (en l/min).

La cantidad de gas eliminada por el pulmón es también proporcional a la diferencia venosa-arterial del gas, de acuerdo con el principio de Fick, de forma que:

$$\dot{V}_{Gas} = 10 \cdot \dot{Q} \cdot (C\bar{v}_{Gas} - Cc'_{Gas}) \quad (2)$$

en donde  $\dot{Q}$  corresponde al gasto cardíaco (en l/min) y  $C\bar{v}$  y  $Cc'$  representan los contenidos venosos y capilar terminal, respectivamente, de dicho gas (en ml/100 ml de sangre).

De acuerdo con el principio de equilibrio de masas, estos dos valores de  $\dot{V}_{Gas}$  (fórmulas 1 y 2) son equivalentes. De esta forma y mediante reajuste algebraico y simple sustitución de términos, y asumiendo que la concentración en el capilar terminal ( $c'$ ) es idéntica a la arterial ( $a$ ) en cualquier unidad pulmonar, se puede derivar la siguiente ecuación:

$$P_a/P\bar{v} = P_A/P\bar{v} = \lambda / (\lambda + \dot{V}_A/\dot{Q}) \quad (3)$$

en donde  $\lambda$  corresponde al coeficiente de participación sangre-gas del gas ( $\lambda$  = solubilidad del gas  $\times$  presión atmosférica/100) y  $P_a$ ,  $P\bar{v}$  y  $P_A$  equivalen, respectivamente, a las presiones parciales del gas en sangre arterial y venosa mixta y al compartimento alveolar (o aire espirado). Esta última expresión es fundamental y comporta: a) que exista un «estado estable» (*steady state*) entre los tres compartimentos (arterial, venoso y alveolar); b) que la ventilación y la perfusión sean considerados procesos continuos; c) que el pulmón sea contemplado como un conjunto de unidades alveolares individualmente homogéneas; d) que exista un auténtico equilibrio en la difusión gaseosa y alveolo-capilar de  $O_2$ ; e) que haya un mismo hematocrito para cada unidad alveolar; y, f) que todas las unidades alveolares estén situadas «en paralelo».

### Aplicaciones clínicas

De acuerdo con el Diccionario de la Real Academia de la Lengua Española, la palabra «aplicación» se define como «acción o efecto de aplicar o aplicarse (emplear alguna cosa, o los principios o procedimientos que le son propios, para mejor conseguir un determinado fin)». En este sentido, la TGIM puede ser empleada, a pesar de su complejidad técnica y metodológica, en el contexto de la práctica diaria. Además, tiene interés clínico, porque sus resultados mejoran el área de actuación del médico en muchos de los problemas con que se enfrenta a diario. La TGIM es particularmente útil porque permite ponderar y analizar con todo detalle el papel de cada uno de los factores reguladores del intercambio de gases. En la actualidad, no existe ningún otro método que no

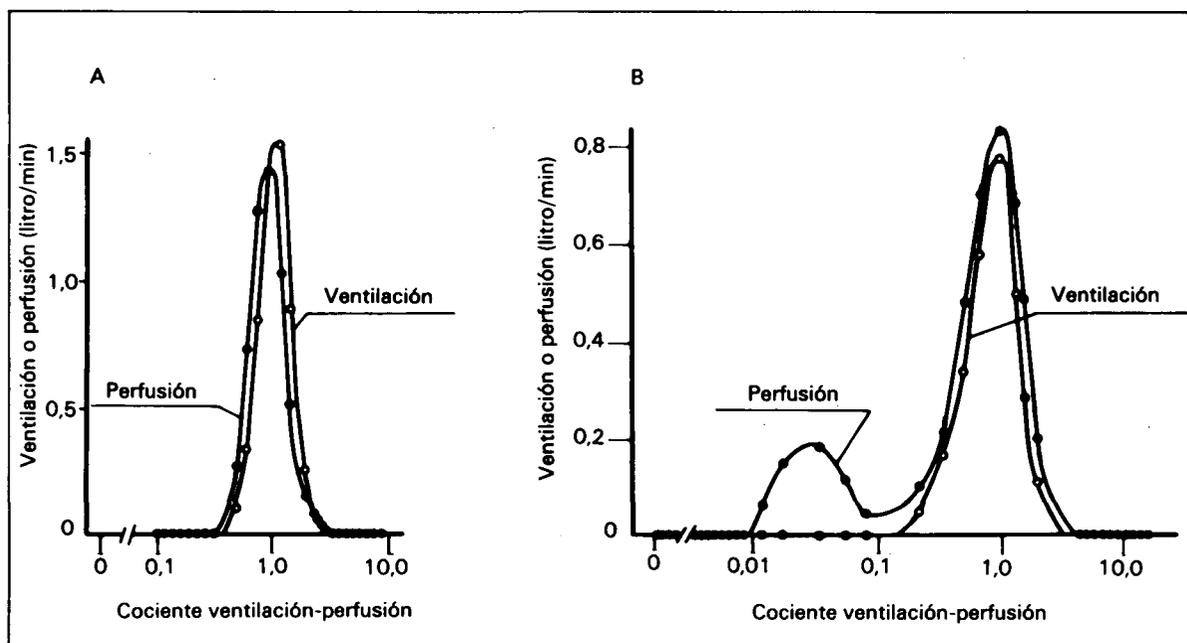


Fig. 1. A) Diagrama representativo de las distribuciones de la ventilación (círculos abiertos) y la perfusión (círculos cerrados) (ordenadas) trazadas en función de los cocientes  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  (abscisas), dispuestos en escala logarítmica (los círculos están unidos por una línea para facilitar la comprensión gráfica), correspondiente a un individuo varón, sano, no fumador, de 22 años. La disposición simétrica, estrecha y unimodal de ambas distribuciones es evidente, así como el que estén centradas sobre la zona de cocientes  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  próximos a 1; no se observa shunt. B) Diagrama representativo de las distribuciones de la ventilación y la perfusión en un paciente con asma bronquial. Llama la atención la existencia de un porcentaje importante de la perfusión (aproximadamente del 25 %) que se distribuye en una zona con cocientes  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  reducidos (inferiores a 0,1) y la bimodalidad de la distribución de la perfusión; tampoco se observa shunt. A pesar de que la distribución de la ventilación es unimodal, su disposición es más ancha que en los sujetos sanos.

sólo cuantifique simultáneamente estos factores, sino que también los valore de forma ajustada en una determinada situación clínica. Para ilustrar estas consideraciones se van a exponer cuatro ejemplos representativos del interés que puede despertar la aplicación de la TGIM en varias condiciones clínicas. Dos ellos recogen una problemática intrínsecamente pulmonar, mientras que los otros dos tratan de condiciones respiratorias de origen extrapulmonar.

*Ejemplo # 1: «O sobre la acción del naloxone (NLX) en la insuficiencia respiratoria hipercápnica crónica en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)».*

El NLX es un preparado antagonista de los opiáceos, que se emplea como estimulante respiratorio en pacientes con depresión del centro respiratorio provocada por una sobredosis de narcóticos o la anestesia. Se ha demostrado que aumenta las respuestas ventilatorias y de la presión de oclusión (P 0,1) frente a determinados estímulos<sup>19-21</sup> en pacientes con EPOC y se ha descrito, incluso, un caso aislado de EPOC con insuficiencia respiratoria crónica agudizada en el que hubo mejoría en la saturación de la oxihemoglobina tras la administración de NLX<sup>22</sup>. A pesar de que la interpretación clínica de estos hallazgos es siempre difícil, se ha sugerido que las endorfi-

nas (opiáceos endógenos) podrían jugar un papel importante en el mecanismo regulador del control de la ventilación, tanto en los individuos sanos como en los portadores de EPOC. Sin embargo, esta acción potencialmente beneficiosa del NLX podría quedar enmascarada por un efecto negativo sobre la circulación pulmonar, al inhibir el fenómeno de vasoconstricción pulmonar hipóxica (VHP)<sup>23-24</sup>; por otra parte, la administración de NLX a pacientes con EPOC podría aumentar el grado de disnea, al estimular su centro respiratorio, sin beneficio alguno concomitante sobre el intercambio gaseoso. En el supuesto de que se demostrase dicho efecto vasoactivo, su posible aplicación terapéutica en los pacientes con EPOC e insuficiencia respiratoria tendría implicaciones clínicas y fisiopatológicas importantes. A partir de este planteamiento, Roca et al<sup>25</sup> investigaron si el NLX tenía alguna acción específica sobre las relaciones  $\dot{V}_A/\dot{Q}$ , al margen de sus efectos analépticos, en pacientes con EPOC e insuficiencia respiratoria hipercápnica crónica. Para ello, aplicaron la TGIM a siete individuos afectados de EPOC (tipo bronquitis crónica) de severa intensidad, clínicamente compensados. Estudiaron el patrón ventilatorio y las variables hemodinámicas y gasométricas, convencionales e inertes, antes, durante y a los 60 minutos de la administración endovenosa de NLX. En tres pacientes (protocolo A),



las mediciones se efectuaron empleando concentraciones progresivamente crecientes del fármaco (inicialmente, 0,4 mg/min durante 45 min y, luego, 0,8 mg/min durante otros 45 min) (dosis acumulativa, 54 mg), mientras que los otros cuatro estudiados (protocolo B) utilizando una dosis predeterminada (2 mg ev en forma de bolus, seguidos de una perfusión continua de 0,8 mg/min durante 45 min) (dosis acumulativa, 38 mg). A pesar de que en ambas situaciones se alcanzaron niveles plasmáticos elevados de NLX (hasta 150 ng/ml), no se observó ningún efecto del preparado en ninguno de los parámetros estudiados (ventilatorios, hemodinámicos o gasométricos). De esta forma, estos resultados sugieren que la indicación terapéutica potencial del NLX en pacientes con EPOC e insuficiencia respiratoria crónica no está limitada por una acción negativa sobre la circulación pulmonar. Sin embargo, estos hallazgos no pueden ser extrapolados de forma automática a las situaciones de insuficiencia respiratoria crónica agudizada<sup>22</sup> o a pacientes con un desequilibrio más acentuado en las relaciones  $\dot{V}_A/\dot{Q}$ . En cualquier caso, el empleo de la TGIM ha permitido almacenar información sobre los efectos del NLX, un preparado que se ha planteado como una de las alternativas terapéuticas nuevas para mejorar la insuficiencia respiratoria hipercápnica del paciente portador de una EPOC.

*Ejemplo # 2: «O sobre la eficacia terapéutica del salbutamol, en aerosol y endovenoso, en la agudización grave del asma (AGA)».*

En 1978, Wagner et al<sup>26</sup> demostraron que las relaciones  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  estaban profundamente alteradas en el asma bronquial (fig. 1). Observaron, asimismo, un deterioro transitorio de las mismas, con caída asociada de la  $PaO_2$ , tras dos inhalaciones de isoproterenol, empeoramiento que fue atribuido a un aumento simultáneo del gasto cardíaco ( $\dot{Q}T$ ) (fig. 2). Cuatro años más tarde, Young et al<sup>27</sup> objetivaron una discreta mejoría de las relaciones  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  después de la inhalación de salbutamol en 3 pacientes con asma inducido al esfuerzo; sin embargo, no quedaba claro si esta mejoría estaba ligada al efecto del propio broncodilatador o a los cambios que se suceden espontáneamente en este tipo de asma, tras cesar el estímulo del esfuerzo. En 1984, Rodríguez-Roisin et al<sup>28</sup> compararon los efectos de la epinefrina, el isoproterenol y el salbutamol en aerosol en un modelo canino de broncoconstricción inducido por metacolina y demostraron que el isoproterenol provocaba un empeoramiento de las relaciones  $\dot{V}_A/\dot{Q}$ , mientras que los otros dos broncodilatadores no las modificaban, hallazgos que eran paralelos a los efectos alfa y beta de estos preparados. Este empeoramiento de las relaciones  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  post-isoproterenol se asociaba a un aumento del  $\dot{Q}T$  y a una reducción de la resistencia vascular pulmonar (PVR). Llamó la atención que la  $PaO_2$  no se modificara a pesar del desequilibrio más acusado en las relaciones  $\dot{V}_A/\dot{Q}$ , hecho que obedecía a que el incremento del  $\dot{Q}T$  prevenía la caída de la  $PaO_2$ , teóricamente obligada a causa de la alteración más acentuada de las relaciones

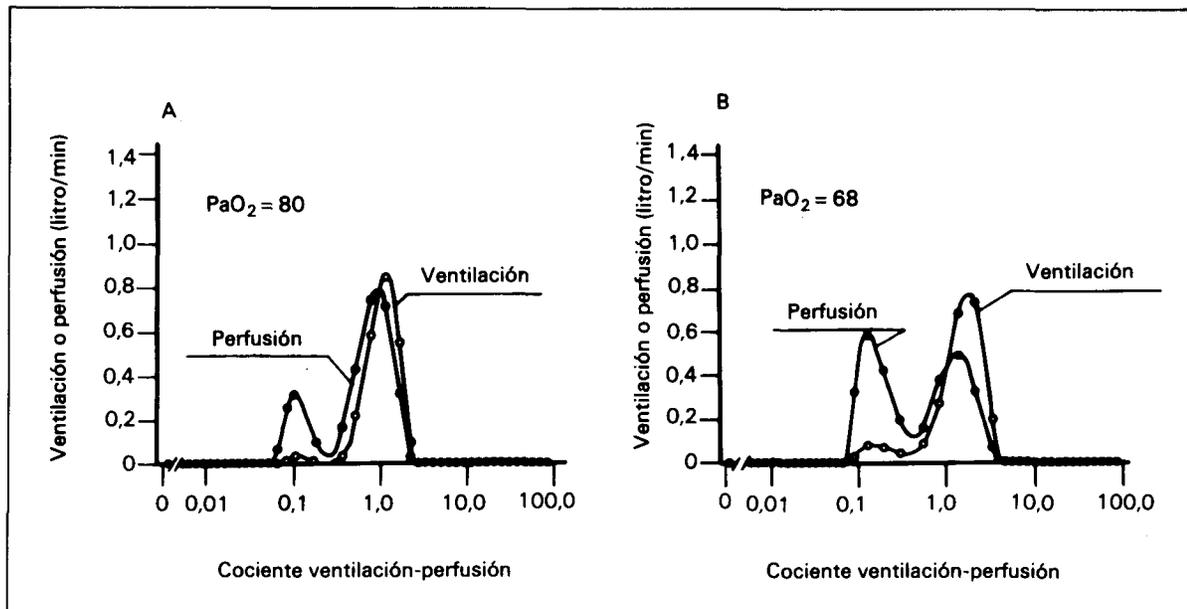


Fig. 2. A) Diagrama representativo de unas relaciones  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  anómalas, correspondientes a un paciente asintomático con asma; obsérvese que la  $PaO_2$  está en los límites inferiores de los valores de referencia (80 torr). B) Diagrama de las distribuciones de la ventilación y la perfusión (mismo paciente), obtenidas 5 min después de administrar 2 inhalaciones de isoproterenol. Obsérvese el aumento de la distribución bimodal de la perfusión (cuantitativamente, se duplica en la zona con cocientes  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  inferiores a 0,1) al tiempo que la  $PaO_2$  cae 12 unidades, lo que refleja un empeoramiento generalizado de las relaciones  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  (misma disposición que en la fig. 1).



$\dot{V}A/\dot{Q}$ . Un aumento del  $\dot{Q}T$  comporta necesariamente una elevación del contenido de  $O_2$  en sangre venosa mixta<sup>1</sup>, por lo que, en principio, siempre provoca un aumento de la  $PaO_2$ . Una de las preguntas que planteaban estos tres estudios era saber, por ejemplo, cuál podía ser el comportamiento del intercambio de gases tras la inhalación del salbutamol, dado que se trata del broncodilatador más comúnmente empleado en clínica. De ahí que Ballester et al<sup>29</sup> investigaran los efectos del salbutamol en aerosol en seis pacientes hospitalizados con AGA (en los que las relaciones  $\dot{V}A/\dot{Q}$  basales no difieren sustancialmente de las observadas en las formas asintomáticas) y observaron que no provocaba cambios significativos en la frecuencia cardíaca, el  $\dot{Q}T$ , la ventilación-minuto o las relaciones  $\dot{V}A/\dot{Q}$ ; sin embargo, el empleo de la forma endovenosa en otros ocho pacientes evidenció un aumento significativo del  $\dot{Q}T$ , la frecuencia cardíaca y la ventilación-minuto, y se acompañó de un empeoramiento considerable de las relaciones  $\dot{V}A/\dot{Q}$ . A destacar que la acción broncodilatadora fue igual de eficaz y potente en ambas situaciones y que los valores de  $PaO_2$  y del gradiente alveolo-arterial de  $O_2$  ( $AaPO_2$ ) no variaron. A partir de estos resultados puede inferirse que los desequilibrios inducidos transitoriamente en las relaciones  $\dot{V}A/\dot{Q}$  en los pacientes con asma tras la perfusión de salbutamol guardan relación directa con el aumento asociado del  $\dot{Q}T$ , si bien no puede excluirse que esté inhibido el fenómeno de VPH. En este sentido, hemos comprobado recientemente que la inhalación de  $O_2$  al 100 %, durante 20 min, en el transcurso de la administración endovenosa de salbutamol en pacientes con AGA, empeora significativamente las distribuciones de las relaciones  $\dot{V}A/\dot{Q}$  (datos no publicados). En cualquier caso, estas observaciones indican que el clínico debe ser consciente de que la administración de broncodilatadores, sobre todo de aquellos con efectos beta inespecíficos, o incluso los beta-2 a dosis elevadas (como probablemente ocurre con la forma endovenosa del salbutamol), pueden empeorar dramáticamente el intercambio gaseoso en los enfermos asmáticos, sin que ello quede reflejado en los valores de la  $PAO_2$ . Por lo tanto, la oxigenoterapia será obligada, particularmente en aquellos casos con expectativas de presentar una agravación de la hipoxemia, y el control hemodinámico también deberá ser especialmente vigilado. A resaltar que la administración endovenosa de salbutamol en pacientes asmáticos críticos no sólo no ofrece un efecto broncodilatador superior, sino que conlleva un deterioro importante de las relaciones  $\dot{V}A/\dot{Q}$ .

*Ejemplo # 3: «O sobre el mecanismo e importancia clínica de la hipoxemia durante la hemodiálisis (HD)».*

Durante la HD se ha observado una hipoxemia transitoria en enfermos con insuficiencia renal

crónica que se ha correlacionado con diversos mecanismos. A pesar de que la mayoría de trabajos coincidían en que se desarrollaba un fenómeno de hipoventilación alveolar (sin hipercapnia) secundario a una reducción de la producción de  $CO_2$  ( $\dot{V}CO_2$ ) (provocada por una pérdida de  $CO_2$  a través de la membrana del dializador), con disminución del cociente respiratorio (RQ) y caída consiguiente de la presión alveolar de  $O_2$ , también se habían invocado otros mecanismos. Entre éstos sobresalían los desequilibrios en las relaciones  $\dot{V}A/\dot{Q}$ , el shunt intrapulmonar y la limitación de la difusión alveolo-capilar de  $O_2$ <sup>30-32</sup>. Sin embargo, la cuestión radicaba en saber cuál era el mecanismo fisiopatológico más importante, planteamiento que obligaba a disponer de una metodología que, como la TGIM, permitiera diferenciar los diversos factores y su protagonismo respectivo. De ahí que Romaldini et al<sup>33</sup> emplearan la TGIM en ocho pacientes con insuficiencia renal crónica para determinar las distribuciones de las relaciones  $\dot{V}A/\dot{Q}$ , antes, durante (a los 60, 120 y 210 min) y después de la HD. Los hallazgos más sobresalientes fueron que la  $PaO_2$ , el  $\dot{Q}T$ , el RQ, la  $\dot{V}CO_2$  y la ventilación alveolar se reducían significativamente, al tiempo que el  $AaPO_2$  y la  $PaO_2$  no se modificaban y los desequilibrios en las relaciones  $\dot{V}A/\dot{Q}$ , discretamente alterados basalmente, mejoraban a lo largo de la HD. Merece resaltarse que esta mejoría de las relaciones  $\dot{V}A/\dot{Q}$  se producía en el contexto de una caída transitoria del  $\dot{Q}T$ , obligada casi siempre en toda HD, y de una reducción del peso corporal que reflejaba la pérdida de agua pulmonar extravascular secundaria a la HD. Resultados similares fueron obtenidos posteriormente por Ralph et al<sup>34</sup> en perros sanos anestesiados, ventilados mecánicamente y sometidos a HD, en los que se observó que no se desarrollaban anomalías en las relaciones  $\dot{V}A/\dot{Q}$  durante la HD. En consecuencia, los hallazgos obtenidos con la TGIM eran indicativos de que la hipoxemia transitoria que se registra temporalmente durante las HD debe ser atribuida básicamente a una hipoventilación alveolar con caída del RQ. A destacar que el efecto beneficioso de reducción de las anomalías de las relaciones  $\dot{V}A/\dot{Q}$  sobre la  $PaO_2$  quedaba amortiguado por la reducción concomitante del  $\dot{Q}T$ . Por último, no quedó demostrado que la limitación de la difusión alveolo-capilar de  $O_2$ , invocada en anteriores trabajos, jugara un papel fisiopatológico importante. En conclusión, pues, los estudios sobre la HD con la TGIM han ayudado a resaltar la importancia de la hipoventilación desplazando a un segundo plano a otros factores. Desde el punto de vista fisiopatológico, el mecanismo de la hipoxemia durante la HD quedaba tipificado; desde la perspectiva clínica, la vigilancia del estado hemodinámico es esencial para garantizar un intercambio gaseoso adecuado.



*Ejemplo # 4: «O sobre el papel de las anomalías de la reactividad vascular pulmonar en la cirrosis hepática».*

En numerosas ocasiones se ha señalado que el paciente con cirrosis hepática podía presentar hipoxemia sin asociar enfermedad cardiopulmonar. Se han invocado diversos mecanismos: desviación hacia la derecha de la curva de disociación de la oxihemoglobina, shunt intra- y portopulmonares, limitación de la difusión alveolo-capilar de  $O_2$  y/o desequilibrios en las relaciones  $\dot{V}_A/\dot{Q}$ <sup>35</sup>. Estos últimos han sido relacionados con un aumento del «volumen de cierre» (*closing volume*)<sup>36</sup> y, también, con una abolición del fenómeno de VPH<sup>37</sup>. Nuestro grupo ha aplicado recientemente la TGIM a 15 pacientes con cirrosis hepática compensada, normoxémicos, comprobando que existía una discreta desviación de la curva de disociación de la oxihemoglobina hacia la derecha, una vasodilatación sistémica y pulmonar moderadas, una reducción discreta de la PVR y un cierto desequilibrio en las relaciones  $\dot{V}_A/\dot{Q}$ , caracterizado esencialmente por una distribución anómala de la perfusión sanguínea (aproximadamente del 5 %) en áreas con cocientes  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  reducidos<sup>38</sup>. Llamó la atención el hecho de que el shunt fuese prácticamente nulo y que las pequeñas alteraciones en las relaciones  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  empeoraran significativamente al respirar  $O_2$  al 100 % durante 20 min, mientras que la inhalación de la muestra hipóxica no las alteraba. Otro aspecto de interés fue el que tan sólo un 30 % de los pacientes presentó una abolición completa del fenómeno de VPH, es decir, no presentó un aumento de la PVR al inhalar la muestra hipóxica. Sin embargo, cuando los pacientes fueron divididos atendiendo a la presencia o ausencia de arañas vasculares (uno de los signos clínicos más característicos de la situación hiperquinética del paciente cirrótico), se comprobó que aquellos que asociaban arañas presentaban una disfunción hepatocelular más acentuada, una vasodilatación sistémica y pulmonar mayor, un grado menor de VPH, una  $PaO_2$  más reducida y un desequilibrio más pronunciado en las relaciones  $\dot{V}_A/\dot{Q}$ . Dado que estos pacientes hepatópatas no asociaban enfermedad pulmonar, las anomalías en las relaciones  $\dot{V}_A/\dot{Q}$ , más llamativas en aquellos pacientes con arañas vasculares, debían ser atribuidas necesariamente a una reactividad vascular pulmonar anómala (caracterizada por una abolición parcial o total del fenómeno del VPH), la cual potenciaría un empeoramiento más acentuado en las relaciones  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  y, en consecuencia, una mayor reducción de la  $PaO_2$ .

Resulta obvio que en todas estas situaciones clínicas la aportación de la TGIM ha sido trascendental.

Sin su empleo no hubiera sido posible definir las interrelaciones entre la hemodinámica pulmo-

nar, el intercambio de gases y los parámetros ventilatorios durante la administración de NLX en los pacientes portadores de EPOC e insuficiencia respiratoria crónica. En los enfermos asmáticos agudizados, el empleo de la TGIM ha permitido, por primera vez, discernir de forma clara los efectos del salbutamol sobre el intercambio de gases y sus correlaciones con las variables espirométricas y hemodinámicas, atendiendo a sus dos formas más habituales de administración. Por último, en los pacientes con insuficiencia renal crónica y HD y en aquellos con cirrosis hepática, la aplicación de la TGIM ha facilitado el conocimiento de los mecanismos íntimos de la hipoxemia y, muy en particular, ponderar su importancia en relación a otros posibles factores asociados. Es, por tanto, desde esta perspectiva fisiopatológica que se puede decir que la TGIM tiene una aplicación clínica evidente. A partir de estos resultados, y de otros muchos realizados durante los últimos años, el clínico ya está en condiciones de saber que: 1) el NLX no tiene ningún efecto secundario sobre la circulación pulmonar en los enfermos con EPOC e insuficiencia respiratoria hipercápnica crónica; 2) la administración de salbutamol en aerosol en pacientes con AGA no causa ningún efecto secundario en el intercambio gaseoso, mientras que la forma endovenosa, si bien no está contraindicada, provoca efectos hemodinámicos importantes con repercusión negativa sobre el intercambio de gases, que tendrán que tenerse en cuenta a la hora de establecer la pauta terapéutica; 3) la hipoxemia transitoria que provoca la HD no representa ningún riesgo para el paciente con insuficiencia renal sin problemas respiratorios, pero, por el contrario, en los enfermos broncopatas estará indicada la oxigenoterapia; y, 4) en el paciente con cirrosis hepática los problemas del intercambio gaseoso están ligados fundamentalmente a una circulación pulmonar con reactividad vascular pulmonar alterada, situación que podrá tener repercusiones clínicas si el paciente asocia patología pulmonar, sin olvidar que estas observaciones pueden modificar el enfoque terapéutico actual del trasplante de hígado o de las varices esofágicas con sustancias esclerosantes. En suma, pues, puede afirmarse que la TGIM permite optimizar la estrategia terapéutica de todas aquellas enfermedades, de origen pulmonar o extrapulmonar, en las que el intercambio pulmonar de gases está condicionado.

### Perspectivas futuras

Recientemente, Wagner et al<sup>39</sup> han sentado las bases para la aplicación práctica de una nueva modalidad de la TGIM en la que tan sólo se requiere sangre venosa periférica. Ello abre las puertas a toda una nueva serie de trabajos de in-



vestigación en los que se podrá valorar la historia natural de algunas de las enfermedades respiratorias más frecuentes y de la influencia que puedan ejercer los diversos tratamientos que se aplican. De esta forma, se podrá responder a diversas preguntas relacionadas con la insuficiencia respiratoria del asma bronquial, la EPOC, el síndrome del distress respiratorio del adulto (ARDS) o el tromboembolismo pulmonar, lo que mejorará nuestra área de conocimientos y, por tanto, ayudará a perfeccionar nuestras pautas terapéuticas. Tal vez, la crítica principal que pueda esgrimirse hoy en día en contra de la TGIM sea su elevado coste tecnológico, que obliga a que el tiempo invertido en la obtención final de las distribuciones de las relaciones VA/Q esté limitado por: a) los 45-60 minutos necesarios para la extracción de los gases a partir de las muestras sanguíneas recogidas, y b) las mediciones de los picos cromatográficos y su manipulación ulterior en la computadora. Probablemente, gran parte de estas limitaciones serán pronto superadas por la nueva tecnología de los microprocesadores. En este sentido, el empleo de técnicas *on line*, como las de la espectrometría de gran capacidad resolutive<sup>40</sup>, todavía en fase precaria, parece albergar grandes posibilidades, ya que facilitaría que la TGIM fuese empleada sobre todo como método de estudio de problemas clínicos y no como herramienta exclusiva de investigación.

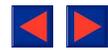
En definitiva, se puede concluir que la aplicación de los gases inertes al campo de la fisiopatología del intercambio de gases ha alcanzado unas elevadas cotas de sofisticación con el desarrollo de la TGIM. A pesar de sus dificultades tecnológicas, esta técnica ha abierto unas nuevas áreas de conocimiento al aportar datos que, hasta hace muy poco, eran totalmente ignorados. En cualquier caso, su contribución al estudio del pulmón como intercambiador de gases puede ser particularmente prometedora en un futuro próximo.

#### AGRADECIMIENTO

Al Dr. J. Roca por sus sugerencias y comentarios críticos; a la Srta. Montserrat Baró por su trabajo de mecanografía.

#### BIBLIOGRAFIA

- West JB. Ventilation-perfusion relationships. *Am Rev Respir Dis* 1977; 116:919-943.
- Wagner PD. Ventilation-perfusion inequality in catastrophic lung disease. En: Omar Prakash ed. *Applied physiology in clinical respiratory care*. The Hague, M Nijhoff Publ 1982; 363-379.
- West JB. Development of concepts in Rochester, New York, in the 1940s. En: West JB, ed. *Pulmonary gas exchange*, vol I. New York, Academic Press 1980; 33-66.
- Rahn H, Fenn WO. A Graphical analysis of the respiratory gas exchange. *Am Physiol Soc*, Washington, DC, 1955.
- Riley RL, Cournand A. «Ideal» alveolar air and the analysis of ventilation-perfusion relationships in the lungs. *J Appl Physiol* 1949; 1:825-847.
- Briscoe WA. A method for dealing with data concerning uneven ventilation of the lung and its effects on blood gas transfer. *J Appl Physiol* 1959; 14:291-298.
- Fahri LE. Ventilation-perfusion relationship and its role in alveolar gas exchange. En: CG Caro, ed. *Advances in respiratory physiology*. London, E Arnold 1966; 148-197.
- Kelman GR. Digital computer subroutine for the conversion of oxygen tension into saturation. *J Appl Physiol* 1966; 21:1375-1376.
- Olszowka AJ, Fahri LE. A system of digital computer subroutines for blood gas calculation. *Respir Physiol* 1968; 4:270-280.
- Wagner PD, Saltzman HA, West JB. Measurement of continuous distributions of ventilation-perfusion ratios: Theory. *J Appl Physiol* 1974; 36:588-599.
- Evans JW, Wagner PD. Limits on  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  distributions from analysis of experiment gas elimination. *J Appl Physiol* 1977; 42:889-898.
- West JB. Ventilation-perfusion inequality and overall gas exchange in computer models of the lung. *Respir Physiol* 1969; 7:88-110.
- Wagner PD, West JB. Ventilation-perfusion relationships. En: West JB, ed. *Pulmonary gas exchange*, vol I, New York, Academic Press 1980; 219-262.
- Hlastala MP. Multiple inert gas elimination technique. *J Appl Physiol* 1984; 56:1-7.
- Wagner PD, Naumann PF, Lavaruso RB. Simultaneous measurements of eight foreign gases in blood gas chromatography. *J Appl Physiol* 1974; 36:600-605.
- Wagner PD, López FA. Gas chromatography techniques in respiratory physiology. En: Otis AB, ed. *Techniques in respiratory physiology*. Part I. County Clare, Elsevier Sc Publ 1984; 1-24.
- Rodríguez-Roisin R, Roca J, Guitart R, Agustí GN A, Torres A, Wagner PD. Determinación de las distribuciones de los cocientes ventilación-perfusión: Técnica de eliminación de gases inertes múltiples. *Rev esp Fisiol* 1986; 42:465-482.
- West JB. Effect of slope and shape of dissociation curve on pulmonary gas exchange. *Respir Physiol* 1969/70; 8:66-85.
- Santiago TA, Remolina C, Scoles III V, Edelman NH. Endorphins and the control of breathing. Ability of naloxone to restore flow-resistive load compensation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1981; 304:1190-1195.
- Santiago TA, Stanley AS, Arif UK, Edelman NH. Effect of naloxone on the respiratory responses to hypoxia in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130:183-186.
- Tabona MVZ, Ambrosino N, Barnes PJ. Endogenous opiates and the control of breathing in normal subjects and patients with chronic airflow obstruction. *Thorax* 1982; 38:834-839.
- Ayres J, Rees J, Lee T, Cochrane GM. Intravenous naloxone in acute respiratory failure. *Brit Med J* 1982; 284:927-928.
- Scardella AT, Neubauer JA, Santiago TV, Edelman NH. Naloxone enhances shunting of pulmonary blood flow in unilateral acute lung injury (abstract). *Am Rev Respir Dis* 1983; 122:312.
- Bor-Or D, Marx JA, Winkler JV, Moore EE, Good JT Jr. Naloxone blunts hypoxic pulmonary vasoconstriction (abstract). *Am Rev Respir Dis* 1982; 125:270.
- Roca J, Montserrat JM, Rodríguez-Roisin R, Guitart R, Torres A, Agustí GN A, Wagner PD. Gas exchange response to naloxone in chronic pulmonary disease with hypercapnic respiratory failure. *Bull Eur Physiopathol Respir* (en prensa).
- Wagner PD, Dantzker PD, Iacovoni VE, Tomlin WC, West JB. Ventilation-perfusion inequality in asymptomatic asthma. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118:511-524.



27. Young IH, Corte P, Choeffel RE. Pattern and time course of ventilation-perfusion inequality in exercise-induced asthma. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125:304-311.
28. Rodríguez-Roisin R, Bencowitz HZ, Ziegler MG, Wagner PD. Gas exchange responses to epinephrine, isoproterenol, and salbutamol in acute methacholine challenge. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130:617-626.
29. Ballester E, Reyes A, Rodríguez-Roisin R, Roca J, Guittart R, Montserrat JM, Agustí-Vidal A, Wagner PD. Ventilation-perfusion ( $\dot{V}_A/\dot{Q}$ ) relationships in acute severe asthma. Effects of intravenous and aerosolized salbutamol (abstract). *Am Rev Respir Dis* 1986; 133:A178.
30. Sherlock JE, Ledwith J, Letteri J. Hypoventilation and hypoxemia during hemodialysis: reflex response to removal of  $\text{CO}_2$  across the dialyser. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1977; 23:406-410.
31. Aurigemma NM, Feldman NT, Gottlieb M, Ingram RH Jr, Lazrus JM, Lowrie EG. Arterial oxygenation during hemodialysis. *N Engl J Med* 1977; 292:871-873.
32. Patterson RW, Nissenson AR, Miller J, Smith RT, Nardino RG, Sullivan SF. Hypoxemia and pulmonary gas exchange during hemodialysis. *J Appl Physiol* 1981; 50:259-264.
33. Romaldini H, Rodríguez-Roisin R, López FA, Ziegler TW, Bencowitz HZ, Wagner PD. Mechanisms of hypoxemia during hemodialysis. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129:780-784.
34. Ralph DD, Ott SM, Sherrard DI, Hlastala MP. Inert gas analysis of ventilation-perfusion matching during hemodialysis. *J Clin Invest* 1984; 73:1385-1391.
35. Martini GA, Baltzer G, Arndt H. Some aspects of circulatory disturbances in cirrhosis of the liver. *Prog Liver Dis* 1972; 4:231-250.
36. Ruff F, Hughes JMB, Stanley N et al. Regional lung function in patients with hepatic cirrhosis. *J Clin Invest* 1971; 50:2403-2413.
37. Daoud FS, Reeves JT, Schaefer JW. Failure of hypoxic pulmonary vasoconstriction in patients with liver cirrhosis. *J Clin Invest* 1972; 51:1076-1080.
38. Rodríguez-Roisin R, Roca J, Agustí GN A, Mastai R, Wagner PD, Bosch J. Gas exchange and pulmonary vascular reactivity in patients with hepatic cirrhosis. *Am Rev Respir Dis* (en prensa).
39. Wagner PD, Smith CM, Davies NJH, McEvoy RD, Gale GE. Estimation of ventilation-perfusion inequality by inert gas elimination without arterial sampling. *J Appl Physiol* 1985; 59:376-383.
40. Gale GE, Wagner PD. Continuous on-line measurement of inert gases in arterial and mixed venous blood (abstract). *Physiologist* 1982; 25:267.