

ALGUNAS APLICACIONES CLINICAS DE LA MEDIDA DE LA CAPACIDAD DE DIFUSION PULMONAR (*TRANSFER FACTOR*) PARA EL MONOXIDO DE CARBONO *

R. PESET Y F. GIMENO

Servicios de Patofisiología Respiratoria,
Clínica de Medicina Interna, Hospital
Académico de la Universidad de
Groningen, y del Sanatorio Beatrixoord
(Haren, Groningen), Holanda.

Introducción

La medida de la capacidad de difusión para el monóxido de carbono (T_{LCO}), según la técnica de la apnea (single breath) es relativamente sencilla y no ocasiona grandes molestias al paciente. Requiere solamente el realizar una expiración máxima seguida de una inspiración igualmente máxima, contener la respiración durante un tiempo aproximado de 10 segundos y realizar una expiración lenta (para detalles técnicos, véase Peset y Gimeno¹).

A partir de la publicación de Austrian y cols.² sobre el síndrome de bloqueo alvéolo capilar, el interés por la medida de la capacidad de difusión creció enormemente. A pesar de haberse demostrado posteriormente que la causa fundamental de la alteración de los gases en la sangre arterial, tanto en reposo como en ejercicio, es debida generalmente a un trastorno del cociente ventilación/perfusión (Finley y cols.³), el interés existente por la difusión no parece haber disminuido.

En los últimos años hemos realizado en nuestros laboratorios una serie de investigaciones

con objeto de estudiar las indicaciones y limitaciones clínicas de la capacidad de difusión:

1) hemos intentado demostrar la existencia de una posible relación entre la compliance pulmonar y la capacidad de difusión para el monóxido de carbono en reposo.

2) hemos investigado los cambios producidos en la capacidad de difusión por la administración de un broncodilatador.

3) hemos analizado los cambios experimentados por la capacidad de difusión pulmonar unos 20 años después de haberse realizado una pneumonectomía por tuberculosis pulmonar.

Método y pacientes

La capacidad de difusión pulmonar fue medida con un aparato manual o bien con uno semiautomático, detalles de los cuales han sido publicados previamente (Gimeno y cols.⁴).

En el aparato manual el elemento esencial es una llave de 4 pasos a través de la cual respira el paciente y que permite, manejada por un laborante, conectar al paciente con los diversos componentes del circuito respiratorio (fig. 1).

En el aparato semiautomático el elemento esencial es un circuito, que a través de válvulas accionadas por solenoides, comunica con los diversos componentes del aparato. Las válvulas, programadas de antemano, se abren y cierran en el momento oportuno, de acuerdo con los volúmenes inspirados y expirados por el paciente (fig. 2a y b).

La reproducibilidad de ambos sistemas es buena, según datos propios no publicados, alrededor de un 10 %. La del aparato semiautomático es un poco mejor, como es lógico suponer.

* Este artículo se basa en una conferencia presentada en una reunión del *Kring Longfunctie* del *Stichting voor Biofysica*, en Utrecht, Holanda.

Recibido el día 28 de febrero de 1980.

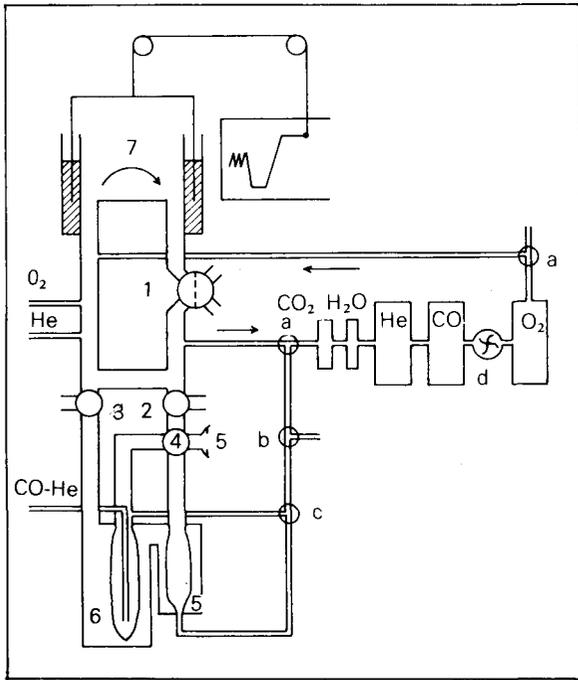


Fig. 1: Diagrama del circuito manual para la medida de la difusión pulmonar. El elemento esencial es la llave número 4, que maneja manualmente, une al paciente con los distintos componentes del circuito.

La compliance fue medida de acuerdo con la técnica descrita por Hilvering⁵, a partir del diagrama volumen-presión esofágica. Los valores normales de la compliance empleados en este artículo son igualmente los de Hilvering⁵.

Por lo que a los pacientes se refiere, dado el carácter de las investigaciones, siempre hubo una selección previa de los mismos. En la primera investigación se emplearon pacientes cuya compliance estática era inferior a lo normal lo que permitía suponer la existencia de una enfermedad restrictiva pulmonar, difusa o localizada. En la Tabla I se han resumido

TABLA I

Edad, sexo y exploración funcional en un grupo de 35 pacientes seleccionados por poseer una compliance estática menor de la normal.

| | | | |
|-------------------------|--------------------------|-------------------------|-----------------|
| Edad: | 44,9 años | FIV _{1,0} /VC: | 109,3 |
| Sexo: | 16 hombres 19 mujeres | RV/TLC: | 110,0 (20,5) |
| TLC: | 87,0 (14,4) | MBC: | 91,6 (21,5) |
| VC: | 82,7 (14,1) | C _{st} : | 56,4 19,6 |
| FEV _{1,0} : | 82,8 (17,4) | C _{sp} : | 67,7 (19,5) |
| FIV _{1,0} : | 89,9 (18,4) | T _{1,CO} : | 77,9 (22,3) |
| FEV _{1,0} /VC: | 100,2 (13,9) | K _{CO} : | 98,2 (24,0) |

Los valores —excepto la edad y el sexo— se expresan como porcentaje de los valores normales y representan la media del grupo y entre paréntesis la desviación estándar.

(FEV_{1,0} = Volumen Expiratorio Forzado en un segundo, FIV_{1,0} = Volumen Inspiratorio Forzado en un segundo, MBC = Capacidad Ventilatoria Máxima, C_{st} = Compliance estática, C_{sp} = Compliance específica, K_{CO} = Coeficiente de Krogh. Para el resto de las abreviaciones, véase el texto y la tabla III).

algunos datos, así como la exploración funcional de un grupo de 35 pacientes en los que se realizó esta investigación.

En la segunda investigación se emplearon pacientes que habían sido ingresados en el hospital para la valoración clínica de su enfermedad pulmonar crónica inespecífica. Este fue el único criterio de selección de los mismos. La gama clínica de este grupo de enfermos es muy amplia, abarcando desde formas clínicas muy ligeras hasta enfermos graves. También la edad de los enfermos es muy variada, desde 16 a 74 años. En este grupo de enfermos habían más hombres que mujeres, la proporción era de 2 a 1. En este grupo se realizó, además de los estudios de mecánica y difusión pulmonares, un estudio espirográfico y de los volúmenes pulmonares antes y después de la administración de un broncodilatador (25 mg. intramusculares de thiazinamium, un antihistamínico y anticolinérgico que debe su acción al grupo amonio cuaternario de su molécula⁶). Los volúmenes pulmonares se midieron de acuerdo con la técnica descrita por Tameling⁷, cuyos valores normales se han empleado en este artículo⁸.

La tercera investigación se realizó en un pequeño grupo de 13 pacientes en los que se había realizado una pneumonectomía por tuberculosis entre los años 1947 y 1954. Un detallado estudio de esta investigación ha sido publicado por Gimeno y cols. en 1977⁹.

Resultados y discusión

1) Posible relación entre la compliance pulmonar y la capacidad de difusión en enfermos con un síndrome restrictivo pulmonar.

El coeficiente de correlación encontrado entre la capacidad de difusión y la compliance estática en este grupo de 35 pacientes era 0,50. Si bien este coeficiente es estadísticamente significativo ($p < 0,005$) consideramos que desde un punto de vista de médico es demasiado bajo para poder predecir dentro de unos límites de confianza razonables la compliance pulmonar a partir de la capacidad de difusión.

No encontramos ninguna relación entre el coeficiente de Krogh (este coeficiente es igual a la capacidad de difusión dividida por el volumen pulmonar medido durante la determinación de la misma) y la compliance específica (que es la compliance estática dividida por el volumen pulmonar). El coeficiente de Krogh y la compliance específica son conceptos análogos, ya que expresan los resultados por unidad de volumen pulmonar, el cual si es muy grande o muy pequeño, pero el parénquima pulmonar no está afectado, puede introducir un importante error. Por ejemplo, tras una pneumonectomía.

El coeficiente de correlación entre el coeficiente de Krogh y la compliance específica era 0,16 indicando la falta de correlación entre ambas determinaciones.

Aunque es difícil encontrar una razón que explique el por qué una correlación es estadísticamente significativa y la otra no, la causa podría ser la influencia del volumen pulmonar. Tanto en lo que respecta al coeficiente de Krogh como a la compliance específica, La influencia del volumen pulmonar se elimina al dividir la difusión y la compliance estática para obtener aquéllas.

TABLA II

Capacidad de difusión antes y después de la broncodilatación en un grupo de enfermos con enfermedad pulmonar crónica inespecífica.

| |
|--|
| Número de enfermos: 220 |
| Media antes de la broncodilatación: |
| 30,3 ml CO/min/mmHg |
| 10,1 mmol CO/min/kPa * |
| Media después de la broncodilatación: |
| 28,5 ml CO/min/mmHg |
| 9,5 mmol CO/min/kPa * |
| Diferencia antes-después = 5 % (p < 0,01) |
| Cambios experimentados por algunos volúmenes pulmonares: |
| FEV _{1,0} = aumenta en un 30,2 % |
| VC = aumenta en un 12,5 % |
| TLC = disminuye en un 0,16 % |

* Resultados expresados en las nuevas unidades del S. I. (milímetros de monóxido de carbono por minuto por kiloPascal de diferencia de presión a ambos lados de la membrana alveolocapilar) (TLC = / Capacidad Pulmonar total. Para el significado de otras abreviaciones, véase el texto).

Por el contrario al comparar estas dos últimas determinaciones la influencia del volumen pulmonar, común a ambas determinaciones, es máxima ya que se encuentra implícito en ambas.

Nuestra hipótesis al empezar esta investigación era que en las enfermedades pulmonares restrictivas, la presencia eventual de tejido fibroso deberían alterar tanto la compliancia como la difusión. No queremos decir con ello que ambas determinaciones sean semejantes o que una pueda substituir a la otra. Nuestra intención era investigar la posibilidad de controlar a intervalos regulares los enfermos pulmonares restrictivos midiendo la capacidad de difusión pulmonar, mucho más sencilla de realizar y no tan molesta para el paciente. La determinación de la compliancia pulmonar exige la introducción de una sonda esofágica para medir la presión en el esófago durante el ciclo respiratorio. La difusión por el contrario requiere solamente una maniobra respiratoria más o menos sencilla.

El resultado de esta investigación es negativo y la conclusión es que en caso de enfermedad pulmonar restrictiva deberá determinarse tanto la compliancia como la difusión, tanto al principio como a intervalos regulares durante los controles periódicos del enfermo.

2) Cambio de la capacidad de difusión pulmonar para el monóxido de carbono tras la administración de un broncodilatador.

En fin de esta investigación era doble: por un lado ver si realmente la presencia de una obstrucción bronquial expiratoria limita el uso clínico de la capacidad de difusión pulmonar para el monóxido de carbono. En otras palabras, dada la obstrucción bronquial presente, la «muestra alveolar» necesaria para la medida de

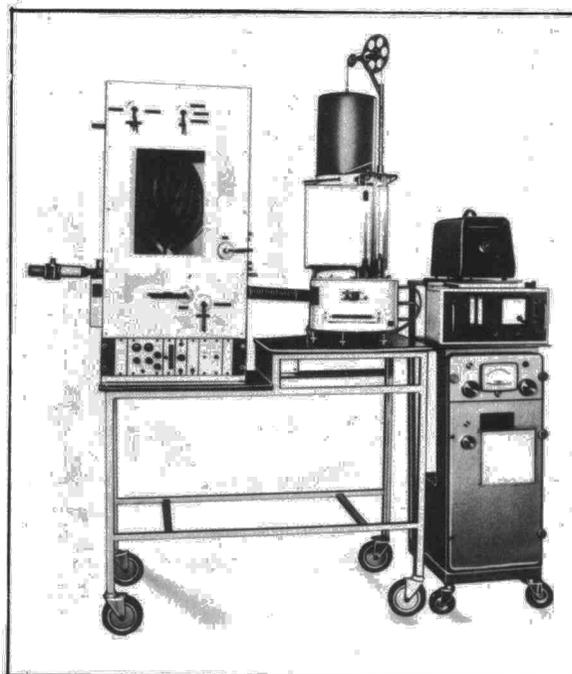


Fig. 2a: Fotografía del aparato semiautomático. A la derecha los medidores de CO, He y O₂. A la izquierda el sistema «bag-inbox» y en la parte inferior del mismo el sistema electrónico que permite la programación. La gráfica de la determinación se registra en el espirómetro.

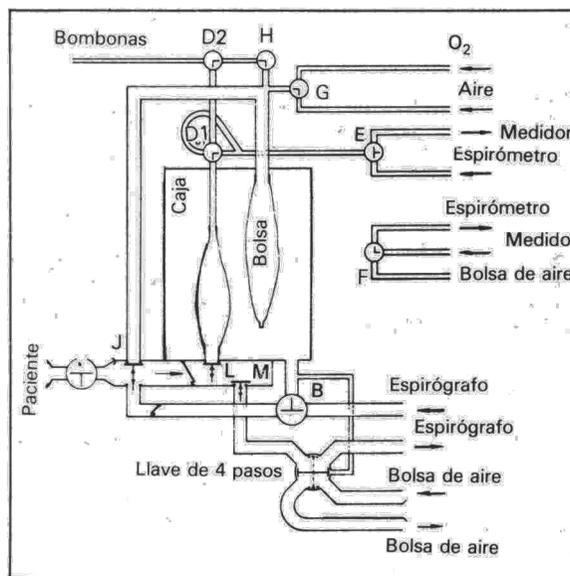


Fig. 2b: Diagrama del circuito del aparato semiautomático para la medida de la difusión. En este caso el elemento esencial es el circuito de la parte inferior donde se encuentran las válvulas J, L y M, las cuales son accionadas por solenoides y cuyo funcionamiento puede ser programado de antemano, de acuerdo con los volúmenes pulmonares del paciente.

la difusión no sería representativa del gas alveolar, de tal forma que la difusión medida podría ser errónea. La «muestra alveolar» provendría del «espacio muerto» donde la concentración de monóxido de carbono es mayor que la del espacio alveolar, ya que allí no existe intercambio gaseoso. La difusión medida sería por tanto errónea y menor que la verdadera.

TABLA III

Volúmenes pulmonares, saturación arterial y capacidad de difusión 20 a 24 años después de una pneumonectomía, realizada por tuberculosis pulmonar.

| | ANTES DE LA OPERACION | AL DARLES DE ALTA DESPUES DE LA OPERACION | ACTUALMENTE, 20 A 24 AÑOS DESPUES |
|-------------------------|-----------------------|---|-----------------------------------|
| VC | 68,8 * | 48,0 % * | 50,0 % * |
| RV | 91,5 % * | 89,0 % * | 93,08 % * |
| TLC | 70,5 % * | 55,0 % * | 64,2 % * |
| FEV _{1,0} | 73,2 % * | 50,3 % * | 46,4 % * |
| SaO ₂ | — | 95,5 % | 96,2 % |
| T _{lco} | — | — | 2,4 ** |
| | | | 7,4 *** |
| | | | 78,3 % |
| Coefficiente de Krogh + | — | — | 5,55 **** |
| | | | 1,85 ***** |
| | | | 117,0 % * |

* Valor expresado como porcentaje del valor normal

** mlCO/min/mmHg

*** en unidades S.I.: mmol/min/kPa

± o difusión específica: Difusión por litro de volumen ventilado

**** mlCO/min/mmHg/l

***** en unidades S.I.: mmolCO/min/kPa/l

— No se disponía entonces de las técnicas necesarias

(RV = Volumen Residual, TLC = Capacidad Pulmonar Total.

Para el significado de las otras abreviaciones, véase el texto).

Por otro lado, realizamos esta investigación para analizar la sensibilidad de la capacidad de difusión para detectar la reversibilidad de la obstrucción bronquial a la administración de un anticolinérgico como broncodilatador y si un anticolinérgico produce un efecto diferente a los simpaticomiméticos y en especial a los β_2 -simpaticomiméticos, cuyos efectos sobre la capacidad de difusión han sido previamente publicados.

Los resultados de esta investigación los resumimos en la tabla II. Demuestran que:

a) si bien la medida de las 220 determinaciones de la capacidad de difusión, antes y después de la administración de un broncodilatador, son estadísticamente significativamente diferentes ($p < 0,01$), la diferencia registrada representa solamente una disminución del 5 %, inferior en general a la reproducibilidad del método.

b) Los cambios experimentados por la espirometría son mucho mayores. El volumen expiratorio forzado en 1 segundo (FEV_{1,0}) aumenta en más del 30 % después de la inyección intramuscular de 25 mg. de Thiazinamium. Incluso la capacidad vital (VC) aumenta en un 12,5 %. La capacidad pulmonar total (TLC) por el contrario no varía. Los valores espirográficos (VC y FEV_{1,0}) aumentaron prácticamente en todos los enfermos después de la administración de Thiazinamium.

Si la broncoconstricción hubiera sido un factor limitante importante para la aplicación clínica de la capacidad de difusión pulmonar, es indudable que las medidas realizadas después de inducir la broncodilatación debían haber sido mayores que las anteriores. La disminución de la capacidad de difusión pulmonar tras la broncodilatación sugiere la actuación de otros mecanismos que seguirían actuando tras eliminar la obstrucción bronquial. Uno de ellos podría ser un empeoramiento del cociente ventilación/perfusión. El broncodilatador al eliminar la obstrucción bronquial aumentaría súbitamente la ventilación, sin modificar la perfusión. Ello explicaría el empeoramiento de los gases arteriales en un grupo de «asmáticos» descrito por Gazioğlu y cols.¹⁰: tras la broncodilatación aumenta el CO₂ arterial, si bien este aumento no es estadísticamente significativo, y el O₂ arterial disminuye de manera significativa.

Con esta investigación quisimos averiguar también si el medicamento empleado para producir la broncodilatación podría jugar algún papel importante en los cambios de la capacidad de difusión. Se sabe (Ruiz de Andrés y cols. en 1974¹¹) que tras la administración de simpaticomiméticos, disminuye la capacidad de difusión^{10,12,13}. Anticolinérgicos sin embargo no habían sido empleados nunca para estudiar los cambios de la capacidad de difusión tras la broncodilatación. Se ha descrito también que los β_2 -simpaticomiméticos, no influirían sobre la capacidad de difusión y que el isoproterenol la aumentaría, cuatro horas después de su administración¹⁴. Sin embargo, existe una diferencia fundamental entre este trabajo y otras investigaciones entre ellas la nuestra. El efecto del salbutamol y del isoproterenol fue estudiado unas 4 horas después de su administración mientras que nosotros lo hicimos aproximadamente unos 45 minutos después de la administración de Thiazinamium. Es posible que 4 horas después de la administración del broncodilatador los efectos del cambio agudo de los cocientes ventilación/perfusión hayan sido compensados, sino totalmente, por lo menos parcialmente.

Las conclusiones de esta investigación pueden resumirse diciendo que para uso clínico la broncodilatación con un anticolinérgico —y de acuerdo con la literatura, también con los simpaticomiméticos— no afecta para nada la difusión pulmonar para el monóxido de carbono. Y desde luego la espirometría es un indicador mucho mejor que la difusión para medir el efecto de un broncodilatador.

3) Cambios de la capacidad de difusión pulmonar unos 20 años después de realizar una pneumonectomía. Los resultados de esta investigación han sido publicados de manera extensa en otro lugar. En esta investigación se midió la

capacidad de difusión en un grupo de pacientes a los que unos 20 años antes se les había practicado una pneumonectomía por tuberculosis pulmonar. Los resultados se han resumido en la tabla III.

En este estudio la Capacidad Vital Inspiratoria Lenta (VC) y el Volumen Expiratorio Forzado en un segundo (FEV_{1,0}) fueron medidos con un espirómetro de agua. Los volúmenes pulmonares fueron medidos según una técnica de dilución de helio en un circuito cerrado, y los valores expresados como porcentaje de los valores normales empleados en nuestros laboratorios⁸. En tres casos, la saturación arterial (SaO₂) al ser dados de alta después de la pneumonectomía fue medida de acuerdo con el método de Zijlstra¹⁵ descrito en 1951. Veinte años después la saturación arterial fue calculada a partir del pH y del PaO₂¹⁶, método que según nuestra experiencia da los mismos resultados que el de Zijlstra¹⁷.

Gimeno y cols.⁹ llevaron a cabo una detallada discusión de los resultados, particularmente de los referentes a los volúmenes pulmonares y la saturación arterial, así como gases en sangre arterial. Por lo que respecta a la difusión, es interesante que ésta 20 años después de la pneumonectomía representa casi el 80 % del valor normal predicho según Cotes¹⁸ para ambos pulmones. Este significa que el pulmón restante realiza en gran parte la función del pulmón extirpado. Curioso es también que el coeficiente de Krogh (capacidad de difusión por litro de volumen pulmonar) representa un 117 % del valor teórico, sugiriendo que la eficacia del pulmón presente es mayor de lo normal. Ello sugiere también que la progresiva disminución de la capacidad de difusión con la edad¹⁹ puede ser compensada por los cambios que siguen a la pneumonectomía: posiblemente un aumento de la superficie disponible para la difusión así como de la eficacia de la misma. En efecto, el pulmón restante recibe ahora todo el volumen minuto cardiaco, mejorando posiblemente su cociente ventilación/perfusión. Ogilvie y cols.²⁰ observaron un hecho semejante 10 años después de una pneumonectomía por carcinoma. Es curioso que la saturación arterial 24 años después sea superior a los valores encontrados por Ulmer y Reichel²¹ y Sorbini y cols.²² en adultos normales de la misma edad. Ello corrobora la mayor eficacia del pulmón restante. Conocido es el hecho de que la tensión parcial de oxígeno en la sangre arterial disminuye con la edad y éste no es el caso en nuestro grupo de pacientes.

Conclusiones

1) La medida de la capacidad de difusión pulmonar para el monóxido de carbono, medida

después de producir una broncodilatación con un anticolinérgico en enfermos con una enfermedad pulmonar crónica inespecífica, disminuye en un 5 %. El cambio experimentado por la difusión no puede ser aplicado clínicamente para medir el efecto de un broncodilatador. Los cambios experimentados por la espirometría expresan mucho mejor los cambios producidos por el broncodilatador.

2) Esta disminución de la difusión después de la broncodilatación puede ser uno de los factores que expliquen los cambios experimentados por los gases de la sangre arterial.

3) La medida del coeficiente de Krogh tras resecciones pulmonares es un buen índice de la eficacia del tejido pulmonar restante.

4) No existe ninguna relación entre el coeficiente de Krogh y la compliancia específica.

Agradecimiento

Los autores desean agradecer al Departamento de Enfermedades Pulmonares (Prof. dr. H. J. Sluiter) de la Clínica de Medicina Interna (Prof. dr. E. Mandema) del Hospital Académico de la Universidad de Groningen y al Servicio de Asma (Dr. W. Berg) del Sanatorio Beatrixoord (Director dr. B. van Dijk) la posibilidad de estudiar sus pacientes.

Resumen

Los autores aplican el test de capacidad de difusión (transfer factor) para el CO en diversas situaciones clínicas: analizar el efecto sobre la distribución de la ventilación durante la broncodilatación inducida, el estudio de la perfusión tras pneumonectomía y en la valoración de la restricción pulmonar.

Concluyen que en su experiencia, únicamente es útil en el análisis del funcionamiento de la vascularización pulmonar del pulmón restante tras la pneumonectomía.

Summary

SOME CLINICAL APPLICATIONS OF THE MEASUREMENT OF CAPACITY OF PULMONARY DIFFUSION (TRANSFER FACTOR) FOR CARBON MONOXIDE.

The authors apply the test for the capacity of diffusion (transfer factor) for CO in various clinical situations: to analyze the effect on the distribution of ventilation during induced bronchodilatation; to study perfusion after pneumonectomy; and in the evaluation of pulmonary restriction.

The authors conclude from their experience that it is only useful for the analysis of the function of pulmonary vascularization of the remaining lung after pneumonectomy.

BIBLIOGRAFIA

1. PESET, R. y GIMENO, F.: Medida del factor de transferencia (capacidad de difusión pulmonar) con monóxido de carbono según la técnica de la respiración única (*Single breath*). *Arch. Bronconeumol.*; 10: 6, 1974.
2. AUSTRIAN, R., McCLEMENT, J. H., RENZETTI, A. D. J.R., DONALD, K. W., RILEY, R. L. y COURNAND, A.: Clinical and physiological features of some types of pulmonary diseases with impairment of alveolar-capillary diffusion. The syndrome of «alveolar-capillary block». *Am. J. Med.*, 11: 667, 1951.
3. FINLEY, T. N., SWENSON, E. W. y COMROE, J. H. Jr.: The cause of arterial hypoxemia at rest in patients with «alveolar-capillary block syndrome». *J. Clin. Invest.*, 41: 618, 1962.
4. GIMENO, F., BERG, W. C., VAN HAERINGEN, J. R. y PESET, R.: Utilización del test de capacidad de difusión pulmonar para predecir la caída de la tensión parcial de oxígeno arterial durante el esfuerzo. *Arch. Bronconeumol.*; 10: 10, 1974.
5. HILVERING, C.: Longmechanische onderzoeken bij patiënten met longtuberculose. Tesis doctoral. Groningen, 1963.
6. VAN BORK, L. E., JONKMAN, J. H. G., DE ZEEUW, R. A., ORIE, N. G. M., PESET, R. y DE VRIES, K.: Diagnostisch en therapeutisch gebruik van thiazinamium (Multergan). *Ned. T. Geneesk.*, 121: 1196, 1977.
7. TAMMELING, G. J.: Het residuaal volume en de functionele residuaal capaciteit. Tesis doctoral. Groningen, 1958.
8. TAMMELING, G. J.: Standard values for lung volumes and ventilatory capacity of sanatorium patients. Selected papers of the Royal Netherlands Tuberculosis Association, 1: 65, 1961.
9. GIMENO, F., KRAAN, J. K., ORIE, N. G. M. y PESET, R.: Pulmonary gas transfer 20 years after pneumonectomy for pulmonary tuberculosis. *Thorax*, 32: 80, 1977.
10. GAZIOGLU, K., KALTREIDER, N. L. y HYDE, R. W.: Effect of Isoproterenol on gas exchange during air and oxygen breathing in patients with clinical pulmonary diseases. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 104: 188, 1971.
11. RUIZ DE ANDRES, S., MOSQUERA, M. A. y GARCIA CARMONA, M. T.: Disminución de transferencia gaseosa (DCO) por broncodilatadores inhalados en asmáticos. *Rev. Clin. Esp.*, 134: 243, 1974.
12. KOPOTZKY, M. T.: Pulmonary function tests in Asthma. *Med. Clin. North America*, 58: 93, 1974.
13. SIEMON, G., THOMA, R. y KELLER, R.: «CO-Diffusionskapazität» und Beutgase bei obstructiven Atemwegerkrankungen und ihr Verhalten under bronchodilatierender Therapie Verhandlungen der Deutsche Gesellschaft ihre Medizin. 80: 906, 1974.
14. GULERIA, J. S., BATRA, G. K., GUPTA, S. P. y PANDE, J. N.: Evaluation of orally administered Salbutamol in the relief of bronchospasm in bronchial asthma. *Southern Med. J.*, 67: 1337, 1974.
15. ZIJLSTRA, W. G.: Fundamentals and applications of clinical oximetry. Tesis doctoral. Groningen, 1951.
16. SEVERINGHAUS, J. W.: Blood gas calculator. *J. Appl. Physiol.*, 21: 1108, 1966.
17. GIMENO, F.: Clinical blood gas analysis. Tesis doctoral. Groningen, 1969.
18. COTES, J. E.: Lung Function Blackwell, Oxford, 1965.
19. FORSTER, R. E.: Exchange of gases between alveolar air and pulmonary capillary blood: pulmonary diffusing capacity. *Physiol. Rev.*, 37: 391, 1957.
20. OJILVIE, C. M., HARRIS, L. H., MEECHAN, J. y RYDER, G.: Ten years after pneumonectomy for carcinoma. *Br. Med. J.*, 1: 1111, 1963.
21. ULMER, W. T. y REICHEL, G.: Untersuchungen über die Altersabhängigkeit der alveolären und Sauerstoff- und Kohlensäuredrucke. *Klin. Wochenschrift*, 41: 1, 1963.
22. SORBINI, C. A., GRASSI, V., SOLINAS, E. y MUESAN, G.: Arterial oxygen tension in relation to age in healthy subjects. *Respiration*, 25: 3, 1968.