

Determinación de las distribuciones de los cocientes ventilación-perfusión: técnica de eliminación de gases inertes múltiples*

R. Rodríguez-Roisin¹, J. Roca, R. Guitart², A. Agustí G.-N.³, A. Torres y P. D. Wagner⁴

Departamentos de Medicina
Servicio de Neumología
Hospital Clínico
Facultad de Medicina
08036 Barcelona (España)

(Recibido el 10 de octubre de 1985)

R. RODRIGUEZ-ROISIN, J. ROCA, R. GUITART, A. AGUSTI G.-N., A. TORRES and P. D. WAGNER. *Measurements of Distributions of Ventilation-Perfusion Ratios: Multiple Inert Gas Elimination Technique*. Rev. esp. Fisiol., 42 (4), 465-482. 1986.

The multiple inert gas elimination technique (MIGT) facilitates the estimation of the distributions of ventilation-perfusion ($\dot{V}/\dot{Q}$) ratios in the experimental and clinical setting. The most relevant technical aspects and equipment and operational requirements needed to measure a mixture of inert gases in both the gas phase and the blood phase using gas chromatography are overviewed with detail. Results obtained in 3 dogs and 4 syringe-homogeneous lung models were entirely consistent with data formerly reported in the literature. Particular attention is paid to the linearity of the gas chromatograph detectors, reproducibility of inert gases sampling, and analysis of brands of heparin to detect acetone content. The errors of measurement (coefficients of variation) in blood were: 1.4 for sulfur hexafluoride; 1.8 % for ethane; 2 % for cyclopropane and halothane, each; 2.4 % for diethyl ether; and, 3.6 % for acetone. Important practical points are also emphasized in order to draw attention to potential problems and issues that should be concentrated upon to minimize the error in the measurements. It is concluded that the setting up of the MIGT is well established and validated.

Key words: Gas exchange, Ventilation-perfusion relationships, Gas chromatography.

* Investigación subvencionada por la CAICYT (Proyecto 1787/82) y el Comité Conjunto Hispano-Norteamericano (Proyecto CCA 8309185).

¹ A quien debe dirigirse la correspondencia.

² Becario de Formación de Personal Investigador.

³ Becario de la Fundación Bosch Gimpera, Universidad de Barcelona.

⁴ Section of Physiology, University of California at San Diego, La Jolla, Ca 92093, U.S.A.

Los gases inertes resultan particularmente idóneos para la valoración cuantitativa de los desequilibrios de los cocientes o relaciones ventilación-perfusión ($\dot{V}/\dot{Q}$) pulmonar, porque presentan una relación lineal entre su presión parcial y contenido en sangre (obedecen la ley de Henry) (7, 11); por el contrario, los gases que el organismo utiliza para la respiración, O_2 y CO_2 ,

presentan curvas de disociación en sangre alineales e interdependientes, por lo que su utilidad para la determinación de distribuciones (o cantidades) de $\dot{V}_A/\dot{Q}$ es limitada. Por otra parte, el empleo de gases inertes requiere concentraciones mínimas, lo que evita posibles efectos secundarios. Por último, su utilización en la obtención de las distribuciones $\dot{V}_A/\dot{Q}$ no exige efectuar cambios en la fracción inspiratoria de O_2 , a diferencia de lo que sucede con otras técnicas convencionales como la del «cociente de mezcla venosa» (QS/QT), con lo que se obvian algunos de los problemas derivados del empleo de elevadas concentraciones de O_2 (3, 5). En 1974, WAGNER *et al.* (28) describieron una nueva técnica de medición de las distribuciones de los cocientes $\dot{V}_A/\dot{Q}$, llamada de eliminación de gases inertes múltiples (TGIM), considerada hasta la actualidad como el método más completo para el análisis del intercambio pulmonar de gases. Desde la descripción original de la metodología de la TGIM (27) no se ha publicado ningún otro trabajo en donde se detallen los aspectos básicos de su puesta a punto. Sin embargo, la TGIM es una técnica difícil y engorrosa, circunstancia que condiciona seriamente la calidad y fiabilidad de sus resultados; además, han surgido problemas nuevos, como la contaminación de acetona en las muestras de heparina (16). Todo ello, junto al hecho de que la TGIM esté poco extendida como método de investigación habitual de los problemas fisiopatológicos del intercambio de gases, ha motivado el presente trabajo, cuyo objetivo principal consiste en describir detalladamente las características técnicas y metodológicas fundamentales desarrolladas en la puesta a punto de la TGIM. Las innovaciones técnicas introducidas en el empleo del cromatógrafo de gases (CG) y los diversos pasos seguidos para la correcta validación de la TGIM justifican sobradamente el interés de su publicación. Un estudio de este tipo facilita el conocimiento de la técnica, permite mejorar los resultados obtenidos, y,

sobre todo, perfecciona las interpretaciones fisiológicas que puedan establecerse a partir de su aplicación en el terreno experimental o clínico.

Material y Métodos

CROMATOGRAFÍA DE GASES

Características instrumentales. Todas las mediciones han sido realizadas utilizando un cromatógrafo de gases (CG), Hewlett-Packard modelo 5880A, acondicionado de acuerdo con las instrucciones técnicas introducidas inicialmente por WAGNER *et al.* (26, 27). Las muestras son introducidas en el CG a través de un inyector especial, del tipo de los utilizados en cromatografía líquida de alta presión (*high pressure liquid chromatography*) (HPLC) (Labotron), independiente para cada uno de los dos detectores empleados para la medición de los gases inertes. Este sistema de inyección, llamado «en bucle de volumen constante» (*constant volume inlet sample loop*), se opera manualmente y permite introducir, como su nombre indica, un volumen siempre idéntico de muestra gaseosa, obviando así la distorsión de la señal cromatográfica derivada de las posibles variaciones de volumen. El volumen inyectado es de 2 ml para el detector de «ionización de llama» (FID) y de 1 ml para el de «captura de electrones» (ECD), requiriéndose, a su vez, un volumen de 3 y 2 ml, respectivamente, para el llenado y purga de cada bucle. De este modo, los gases inertes son analizados en dos bloques distintos, debido a las características de comportamiento cromatográfico del hexafluoruro de azufre (SF_6), diferentes de las del resto de los otros 5 gases (etano, ciclopropano, halotano, éter dietílico y acetona). La muestra en la que se analizan estos 5 gases se inyecta en una columna de acero inoxidable (longitud, 180 cm; diámetro interno, 3 mm), rellena de Porapak T (80/100 malla), y que opera a una tem-

peratura de 160°C. La muestra utilizada para cuantificar el sexto gas (SF_6) se introduce, a su vez, en otra columna de Porapak T, de iguales características que la anterior, pero que trabaja a una temperatura inferior (80°C), y acoplada a un ECD. Como gas portador se emplea N_2 , a un flujo de 30 ml/min para la columna de FID, y a 40 ml/min para la del ECD. En resumen, este CG dispone de dos columnas distintas y de dos detectores para la determinación apropiada de los seis gases regularmente utilizados. Las modificaciones técnicas principales introducidas en el CG son, por lo tanto, el montaje de dos inyectores especiales y de un segundo horno termostatzado, independiente del horno principal. En la TGIM nunca se aplica el sistema de inyección habitual del CG (a través de un septum), ni tampoco se inyectan directamente muestras sanguíneas. Las extracciones deben practicarse lentamente, en unos 30-60 s aproximadamente, recogiendo entre 7-10 ml de sangre arterial y venosa mixta. Dicha recogida se lleva a cabo a lo largo de varios ciclos respiratorios, mediante el empleo de jeringas de vidrio Becton-Dickinson, Yale (BD) previamente heparinizadas y pesadas (sin/con heparina) con una balanza de precisión (Precisa, 510-C). La sangre arterial debe proceder de una arteria periférica, habitualmente la radial, y ser recogida a través de un catéter, mientras que la venosa mixta se obtiene por medio de un catéter de Swan-Ganz cuyo extremo distal se encuentra ubicado en la luz de la arteria pulmonar. Simultáneamente, se recogerá una muestra de 15-20 ml de aire espirado mixto mediante jeringas BD similares, de forma diferida y en condiciones de absoluta termostatzación. Una vez obtenidas, las muestras espiratorias ya están en condiciones de ser inyectadas directamente al CG. Las muestra sanguíneas, en cambio, deben seguir un proceso previo de equilibración con una fase gaseosa. En primer lugar, las llaves de 2 vías de las jeringas de recogida de sangre se secan cuidadosa-

mente y, a continuación, se añade en condiciones anaerobias un volumen de N_2 groseramente equivalente al de sangre, tras lo cual se procede al pesaje de la jeringa. Después, se colocan en un baño-agitador (Selecta, Labotron) durante 40 min, a la misma temperatura corporal del paciente, proceso durante el cual debe verificarse que el émbolo de las jeringas pueda moverse libremente para evitar que la equilibración se efectúe a una presión diferente de la atmosférica. Una vez completado dicho proceso de equilibración, la fase gaseosa debe ser rápida (para evitar variaciones en las concentraciones de los gases por efecto del enfriamiento ambiental o de la reducción del volumen de gas en contacto con la sangre de la propia jeringa) y cuidadosamente transferida a otra jeringa seca, previamente gaseada con N_2 , extremando las condiciones de sequedad y limpieza de las llaves de 2 vías utilizadas. En estas condiciones, la muestra así obtenida está ya en disposición de ser inyectada en el CG. Mientras están a la espera de ser inyectadas, se mantienen a una temperatura ambiental de 40°C aproximados, para evitar de nuevo la condensación de agua y la consiguiente pérdida de los gases más solubles. Todo el circuito operativo de inyección está convenientemente termostatzado, al igual que todo el circuito de recogida de muestra espiratoria, con el objeto de evitar la condensación de vapor de agua en cualquier punto. Para combinar calidad y rapidez de análisis en el CG se inyecta, primero, una parte de la muestra en el FID y, a continuación, en el ECD. Los tiempos de retención de los gases analizados por el FID permiten que, a través de un cambio de señal del integrador, el pico del SF_6 sea registrado en el cromatograma entre los correspondientes al ciclopropano y éter dietílico. La duración de cada cromatograma es de aproximadamente 6,5 min, tiempo similar al obtenido empleando dos cromatógrafos independientes (fig. 1). La medición de cada pico se realiza mediante cálculo manual de la altura del mismo ex-

presada en mm, tras ser normalizada por la atenuación correspondiente. Aunque es posible trabajar con las alturas o áreas medidas por el integrador, la variabilidad de los resultados aumenta sensiblemente debido a la imposibilidad de modificar manualmente ciertos parámetros de integración (esencialmente la amplitud de pico) en este aparato en concreto. De ahí, que se haya optado por la lectura manual de los picos, método más lento y engorroso, pero mucho más preciso y exacto que facilita unas distribuciones $\dot{V}_A/\dot{Q}$ con errores mínimos. La posibilidad de modificar, de manera independiente para cada pico, la sensibilidad de detección (atenuación) permite que la inyección de las muestras se lleve a cabo sin diluciones previas, ayudando a reducir el tiempo de análisis total sin introducir nuevas fuentes de error.

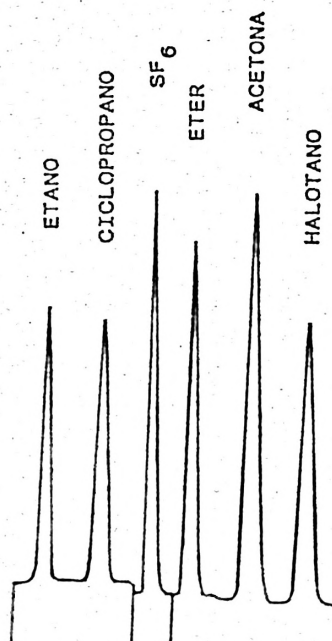


Fig. 1. Perfil cromatográfico de los 6 gases inertes correspondientes a una muestra de aire espirado mixto de un paciente asmático en fase de agudización clínica.

La disposición de los picos es la habitual del CG. Obsérvese la correcta resolución de los picos y la horizontalidad de la línea de base.

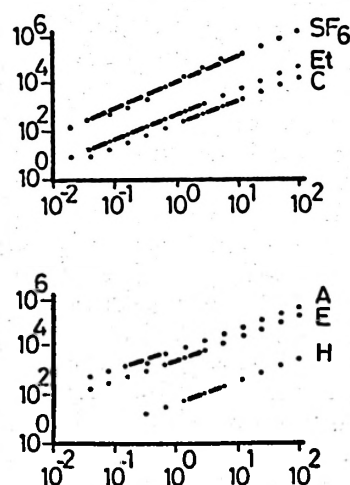


Fig. 2. Verificación de las respuestas lineales del detector de «captura de electrones» (ECD) para el SF_6 y del de «ionización de llama» (FID) para los otros 5 gases inertes.

En la zona de los rangos biológicos (trazo continuo) la respuesta se ajusta a una recta. Las abscisas corresponden a las alturas de los picos de cada gas y las ordenadas a las concentraciones de los mismos (dispuestas en escala logarítmica para facilitar su presentación gráfica) (Et = etano; C = ciclopropano; A = acetona; E = éter; H = halotano).

Linealidad de los detectores (fig. 2). Con la TGIM no es necesario conocer las presiones parciales absolutas o las concentraciones exactas de cada uno de los gases inertes, lo que comportaría, por otra parte confeccionar una curva-patrón de concentración-gas/altura-pico. Todo el procesamiento de datos se basa, por el contrario, en la proporción entre las alturas de los picos cromatográficos, arterial/venoso y espirado/venoso, con lo cual se simplifica el análisis cromatográfico. Así, la lectura del tamaño de los picos puede realizarse directamente sobre el cromatograma sin corrección alguna, siempre y cuando la respuesta de los detectores empleados sea lineal dentro del rango biológico de trabajo. Para verificar esta linealidad, se preparó una serie de muestras con los gases a concentraciones muy superiores a las obtenidas en condiciones fisiopatológicas, las cuales fueron

inyectadas, sucesivamente diluidas (1/2) y nuevamente inyectadas, hasta que sus concentraciones fueron inferiores a las halladas habitualmente en las muestras procedentes de enfermos. Los resultados obtenidos mostraron que tanto el FID como el ECD mantenían su respuesta lineal, incluso más allá de los rangos biológicos. Las correlaciones entre las alturas de los picos y sus concentraciones fueron de 0,99988 para el EDC y oscilaron entre 0,9995 (acetona) y 0,99987 (éter y halotano) para el FID.

Reproducibilidad de las muestras inyectadas. Variabilidad intramuestra. La reproducibilidad de cada uno de los detectores fue determinada analizando de forma sucesiva dos mezclas gaseosas contenidas en dos únicas jeringas BD (de 30 ml cada una). Las mezclas estudiadas pertenecían a una muestra espiratoria mixta (n-inyecciones, 10) y a otra venosa heparinizada (n-inyecciones, 7), procedentes de un paciente sometido a la TGIM. En la tabla I, se resumen los coeficientes de variación obtenidos para cada gas, observándose que son discretamente superiores a los publicados por WAGNER *et al.* (27) e inferiores a los de HLASTALA y ROBERTSON (13).

Variabilidad intermuestra. Un aspecto metodológico que debe ser cuidadosamente verificado es la reproducibilidad en la manipulación (equilibrios y transferencias) de las muestras sanguíneas analizadas. Recuérdese a este respecto, que las muestras espiradas no precisan de dicha manipulación puesto que ya pueden inyectarse directamente en el CG. A tal efecto, se recogieron 50 ml de sangre venosa heparinizada (de un paciente voluntario) conteniendo los gases inertes en una jeringa BD de igual capacidad y se distribuyeron en 5 jeringas BD de 30 ml (10 ml en cada una), previamente heparinizadas. A partir de este punto, las jeringas fueron tratadas según las normas operacionales habituales de la TGIM. A continuación, se midieron las concentraciones de cada gas en cada muestra, efectuando las oportunas correcciones según los volúmenes respectivos de cada jeringa (heparina/sangre/gas). Los resultados están tabulados en la tabla II y fueron satisfactorios, si se exceptúan los de la acetona cuyos valores están situados en el límite superior de los obtenidos por otros laboratorios.

Prueba de hermeticidad de las jeringas (verificación de pérdidas). La metodo-

Tabla I. Coeficiente de variación de los gases inertes en el estudio de variabilidad intramuestra (TGIM). Coeficiente de variación: SD/media, expresado en %. Entre paréntesis, referencia bibliográfica. NE = No especificado.

Origen de la muestra	SF ₆	Etano	Ciclopropano	Halotano o Enflurano	Eter	Acetona
Espirada (n = 10)	0,583	0,671	0,329	0,403	0,351	0,391
Sanguínea (n = 7)	0,52	0	0,276	0,377	0	0,27
Wagner <i>et al.</i> (26) (n = 7)	0,5	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Hlastala y Robertson (13) (n = NE)						
Espirada	2,2	1,0	1,1	1,2	0,8	1,0
Sanguínea	3,2	2,5	1,4	1,6	1,7	2,0
Rehder <i>et al.</i> (18)						
Espirada (n = 10)	0,8	NE	0,1	0,5	0,3	0,5

Tabla II. Coeficiente de variación de los gases inertes (TGIM) obtenidos en el estudio de variabilidad intermuestra.

Autor	CG, modelo*	n	Muestra	Origen	SF ₆	Etano	Ciclo- propano	Halotano (o Enflurano)	Eter	Acetóha
Wagner <i>et al.</i> , 1974 (27)	Beckman, GC 72-5 (2)	10	sangre	perro hombre	5,7	2,3	1,9	2,3	1,8	2,1
Boehlecke <i>et al.</i> , 1976 (2)	NE	NE	sangre	perro	2,2	NE	NE	NE	NE	NE
Hlastala y Robertson, 1978 (13)	Beckman, GC 72-5 (1)	NE NE	gas sangre	perro perro	5 9,2	5,1 8,6	3,3 6,3	5,1 6,2	3,2 4,9	6,4 4,4
Schumaker <i>et al.</i> , 1978 (23)**	Beckman, GC 65 (1)	NE	NE	hombre	8	2	2	2	2	2
Dantzer <i>et al.</i> , 1979 (4)	Beckman, GC 72-5 (2)	NE	sangre	hombre	5,5	2,8	2,8	2,8	2,8	2,8
Rehder <i>et al.</i> , 1979 (18)	Beckman, GC 72-5 (2)	NE	gas	NE	2,2	1,3	1,0	1,0	1,9	2,0
Derks, 1980 (6)	Beckman, GC 72-5 (2)	10	sangre	hombre	3	2,1	2	2,6	2,2	3
Powell y Wagner, 1982 (17)	Beckman, GC 72-5 (2)	10	gas sangre	oca oca	6 10	3 6	3 6	3 6	3 6	3 6
Young <i>et al.</i> , 1982 (31)	HP 5710 A & HP 1871sA	NE	NE	NE	8	4	3	2	2	4
Matamis <i>et al.</i> , 1984 (15)	Packard 429 (2)	NE	NE	NE	1,3	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8
Freyschuss <i>et al.</i> , 1984 (12)	Perkin-Elmer Sigma 3 (1)	NE	sangre	NE	3-5	3-5	3-5	3-5	3-5	3-5
Rodríguez-Roisin <i>et al.</i> , 1985 (22)	HP 5880 A (1)	5	sangre	hombre	1,4	1,8	2	2	2,4	3,6

* Empleo de 1 o 2 CG. ** Datos aproximados. NE = No especificado.
Coeficiente de variación = SD/media, expresado en %.

logía de la TGIM exige el empleo de numerosas jeringas de vidrio que, lógicamente, no son compartimientos absolutamente herméticos. A pesar de que se trabaje con jeringas de vidrio especiales (BD), con émbolos numerados y especialmente adaptables al cuerpo de la misma, lo que reduce el riesgo de fugas o pérdidas incontroladas, su diseño no está exento de este riesgo. En consecuencia, deben ser analizadas para conocer el grado de pérdidas. Para ello, se rellenó cada jeringa de vidrio BD con 20 ml de aire espirado mixto (perteneciente a un paciente al que se le aplicaba la TGIM) y se inyectó en 3 ocasiones, cada 90 min, en el CG a través del FID (se consideró que el análisis efectuado con 5 gases era ya suficiente). Los resultados fueron expresados en porcentaje del valor inicial, considerando 100 % la altura de cada pico en el tiempo 0. Se concluyó que una jeringa presentaba una prueba de hermeticidad óptima cuando las alturas de los picos medidos a los 90 y 180 min estaban comprendidas dentro del 8 % y 16 % de pérdidas del valor inicial, respectivamente. En el supuesto de que una jeringa presentase pérdidas superiores, se procedió a dos nuevas comprobaciones antes de ser descartada definitivamente. En general, la hermeticidad de las 42 jeringas verificadas se situó dentro de los límites establecidos, siendo eliminadas tan sólo 2 (tabla III).

Análisis cromatográfico de heparinas. Tras la detección de restos de acetona (em-

pleado como disolvente) en algunas de las muestras de heparina (16), resulta obligado llevar a cabo un análisis cromatográfico de los preparados comerciales potencialmente utilizables. Debe recordarse que la heparina es un elemento esencial en la TGIM y su medición debe ser muy exacta en aire espirado y sangre venosa mixtos (cuyo cociente, sean concentraciones o alturas de picos, equivale a E o excreción) para diferenciar con exactitud los cocientes VA/Q con perfusión nula o «espacio muerto» (i.e., $VA/Q = \infty$) de aquellos otros caracterizados por una relación VA/Q elevada, pero no infinita (i.e., $VA/Q > 10-100$). Si la heparina utilizada para la TGIM contiene restos de acetona se obtiene un valor de E para dicho gas más reducido de lo que teóricamente correspondería y, por lo tanto, revela un «espacio muerto» anómalo, esto es, artificialmente elevado. Por el contrario, el valor de la retención (R) no se altera, ya que tanto el numerador (valor del gas en sangre arterial) como el denominador (valor del gas en sangre venosa mixta) resultan afectados, mientras que para el cálculo de la E tan sólo se altera el denominador. De ahí, que se hayan analizado 6 preparados comerciales diferentes de heparina sódica, 5 de ellos habitualmente distribuidos en el mercado nacional: Leo, 1.000 U/ml; Roche, 25.000 U/ml; Rovi, 1.000 U/ml; Rovi, 5.000 U/ml; Upjohn, 10.000 U/ml, y Vister, 10.000 U/ml. Todos ellos fueron estandarizados a una concentración de 1.000 U/ml empleando como disolvente una solución estéril de ClNa isotónico. Medio gramo aproximado de dicha solución fue depositado en una jeringa de vidrio BD de 30 ml que se equilibró con 20 ml de N_2 durante 40 min, a una temperatura del baño agitador de 37°C. Transcurrido dicho plazo, la fase gaseosa previamente equilibrada fue transferida a otra jeringa BD seca para su análisis ulterior en el CG. En la figura 3 están representados los cromatogramas de las heparinas analizadas: las marcas Leo y Rovi contienen restos de ace-

Tabla III. Medias $\pm$ SD representativas de las pérdidas de 5 de los 6 gases (expresadas en % del tiempo 0) a los 90 y 180 min en las 42 jeringas verificadas.

Gases	90 min	180 min
Etano	5,6 $\pm$ 3,1	9,9 $\pm$ 3,8
Ciclopropano	3,7 $\pm$ 2,3	7,9 $\pm$ 4,0
Halotano	2,1 $\pm$ 2,3	5,2 $\pm$ 2,5
Eter	3,9 $\pm$ 1,3	7,6 $\pm$ 2,4
Acetona	5,4 $\pm$ 1,5	10,5 $\pm$ 2,3

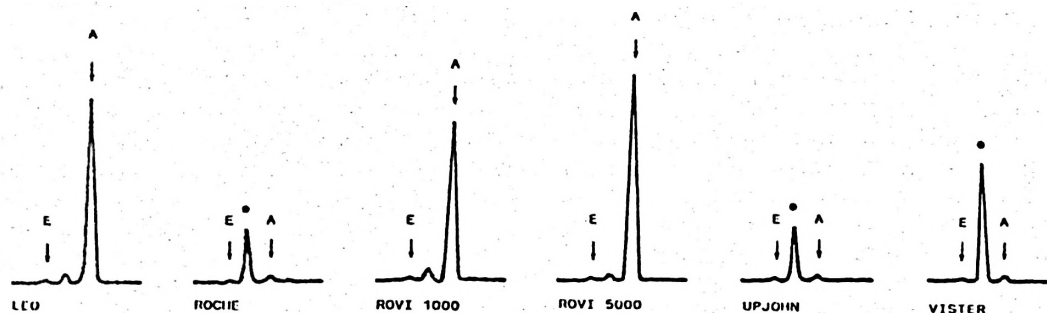


Fig. 3. Perfil cromatográfico parcial de la solución conteniendo las 6 marcas de heparina analizadas. Las flechas indican las zonas de elución del éter dietílico (E) y la acetona (A). Las marcas Leo y Rovi, 1000 y 5000, contienen restos de acetona; las marcas Roche, Upjohn y Vister ofrecen, a su vez, un pico espurio (*) cuyo tamaño es desproporcionado en esta última.

tona y, por tanto, deben ser desechadas para su empleo en la TGIM. La Vister tampoco es recomendable, ya que contiene trazas de un gas (atribuible probablemente al etanol) que eluye en las proximidades de la zona del éter con posibilidades, por tanto, de contaminarlo. Únicamente las heparinas Roche y Upjohn pueden ser utilizadas para la TGIM sin provocar picos espurios, si bien la marca Roche debe ser siempre chequeada ya que algunos lotes pueden contener acetona.

ASPECTOS METODOLÓGICOS

Preparación de la mezcla de gases inertes. La solución líquida, que debe ser siempre perfundida por vía endovenosa, se prepara a partir de 500 ó 1.000 ml de suero salino o glucosado contenidos en bolsas de plástico estériles (Viaflex, Travenol). Para ello, se introduce en la bolsa de suero una aguja larga de acero inoxidable, de las habitualmente empleadas en una punción lumbar (ICO), se acopla una llave de 2 vías de teflón (Influx 148 ME) y se extrae todo el aire de la bolsa. Mediante un tubo directamente conectado a la botella de gases a presión y a través de un filtro especial para gases (0,2 μ , Millex FG), se llena la bolsa con la mezcla de SF₆-etano-ciclopropano

(20-60-20 %, respectivamente) (Abelló Oxígeno-Linde, S. A.). Después, la bolsa debe ser agitada vigorosamente por espacio de 1-2 min, con objeto de facilitar la disolución total de los 3 gases, tras lo cual se retira todo el aire contenido en su interior, y de nuevo se repite toda la operación de llenado y agitación. Una vez concluido el proceso se procura retirar de la bolsa cualquier burbuja de gas existente. Posteriormente se añade 1 ml de acetona líquida y 0,15 ml de éter dietílico líquido (Scharlau) por cada 100 ml de solución, y 0,6 ml de halotano (ICI o Sigma) (en su lugar, puede emplearse enfluran) por cada 100 ml. Todo esto, y el resto del proceso, debe ser realizado en condiciones anaerobias estrictas. La solución final se agita varias veces para su mezcla completa, con lo que ya está en condiciones de ser usada, incluso varias horas después de su preparación.

Perfusión de la mezcla de gases inertes. Antes de proceder a la perfusión propiamente dicha, la bolsa debe ser agitada de nuevo y conectada al circuito de infusión por medio de una llave de 2 vías, tras lo cual todo el circuito es purgado a velocidad de bombeo elevada, procurando retirar cuidadosamente cualquier burbuja de gas que pueda estar contenida en su interior. Tras conectar el extremo libre del circuito a

la llave de 2 vías puede iniciarse la perfusión a un flujo constante, equivalente a la mitad aproximada de la ventilación-minuto movilizada (3-5 ml/min). La perfusión endovenosa de la mezcla debe iniciarse, al menos, un período mínimo de 30-40 min antes de extraer cualquier muestra sanguínea, con objeto de alcanzar un *plateau* en la concentración plasmática de los gases inertes. Ninguno de los gases empleados tiene efectos secundarios, exceptuando el sabor a éter que puedan apreciar determinados individuos. Para la perfusión de la mezcla se utiliza un filtro antibacteriano Millipore de 0,22 μ (IVEX-HP, KVHP 010X).

Controles sanguíneos y espirados. La correcta aplicación de la TGIM precisa que todas las muestras analizadas, espiradas y sanguíneas, se encuentren libres de cualquier sustancia que pueda interferir con el análisis cromatográfico. Para ello, se preparan 2 jeringas BD de 30 ml de capacidad, llamadas Ec y Ec*, para recogida de aire espirado mixto, así como otras 2, de iguales características, que se denominan Ac y Vc, previamente heparinizadas y pesadas. Antes de perfundir la mezcla de gases inertes, se recogen en estas dos últimas 8-10 ml de sangre arterial o venosa en cada una y, simultáneamente, 15-20 ml de aire espirado mixto en las otras 2. Estas 4 jeringas constituirán los denominados controles o «muestras en blanco» de la prueba. Ambas serán analizadas en el CG, las sanguíneas previa equilibración con N₂ y transferencia de su fase gaseosa a otra jeringa. Verificada la no existencia de picos cromatográficos interferentes en los lugares habituales de elución de los 6 gases inertes empleados, la perfusión de la mezcla de gases, y por tanto la TGIM propiamente dicha, puede ser iniciada. En el supuesto de que se encontrase algún pico espurio, se determinará su altura en las muestras analizadas y se sustraerá, si procede, de las muestras sometidas a estudio. Las muestras-control son conservadas

para determinar las solubilidades de los 6 gases en cada prueba.

Determinación de solubilidades. La solubilidad (S) de cada gas inerte depende de diversas variables (temperatura corporal, contenido lipídico y proteico, hemoglobina hematocrito). De ahí, que sea indispensable conocer la solubilidad de cada gas en cada individuo sometido al estudio de la TGIM. A tal efecto, se prepara inicialmente una mezcla de los 6 gases en una jeringa BD de 50 ml (en la que se introducen 15 ml del gas de la bombona a presión diluido 1:10.000, 10 ml de aire saturado con vapor de halotano 1:100, 5 ml de saturado con vapor de éter dietílico 1:100 y, por último, 10 ml de aire saturado con vapor de acetona 1:4). Del volumen de dicha mezcla, aproximadamente 40 ml, 5 ml son empleados en purgar el espacio muerto de la llave de 2 vías y 15 ml son introducidos en cada una de las jeringas de vidrio previamente acondicionadas, Ac y Vc. Seguidamente, se efectúa una equilibración en el baño-agitador durante 40 min, a la temperatura corporal del paciente estudiado, practicándose luego una transferencia a jeringa seca, según las condiciones habituales. Estas jeringas serán denominadas S1 y S2, respectivamente. Asimismo, se extraen todas aquellas burbujas existentes en la sangre remanente en las jeringas Ac y Vc.

En esta primera equilibración se determinan las concentraciones de los 4 gases menos solubles (SF₆, etano, ciclopropano y halotano). A continuación, se efectúa una segunda equilibración con N₂ y transferencia posterior de la fase gaseosa, con pesaje de cada jeringa y lectura del volumen para determinar el del gas, y finalmente se inyectan en el CG. Estas muestras son llamadas S1R y S2R, respectivamente, y en ellas se determinan los 6 gases. Por último, 0,25 ml de la sangre que queda en las jeringas Ac y Vc, de donde se han eliminado todas las burbujas remanentes, son colocados mediante jeringas de 1 ml (tipo insulina) en otras 2 jeringas BD

previamente rellenas de N_2 . Con ellas, se efectuará una última equilibración, sin agitación, durante sólo 5 min. Transcurrido dicho plazo, la fase gaseosa es recuperada, una vez leído el volumen total, siendo analizada como de costumbre en el CG. Estas muestras, llamadas S1R* y S2R* respectivamente, sirven para cuantificar los 2 gases más solubles: éter y acetona. En suma, las solubilidades son el resultado final de los cocientes de las presiones parciales o concentraciones de los gases respectivos, obtenidos en dos equilibraciones sucesivas, conociéndose los volúmenes de las fases gaseosa y sanguínea utilizados. Para los 4 primeros gases (SF_6 , etano, ciclopropano y halotano) se emplean, respectivamente, las muestras S1 y S1R (y sus duplicados S2 y S2R), mientras que para los más solubles S1R y S1R* (y sus duplicados S2R y S2R*). La fórmula habitual aplicada es,

$$S = \frac{100 \times VG/VB}{PB \times (P_1/P_2 \times 100)} \quad [1]$$

siendo S, solubilidad, expresada en ml/100 ml de sangre/mmHg, VG y VB volúmenes de gas y sangre, respectivamente, PB, presión barométrica, y P_1 y P_2 , las alturas de cada gas en la primera y segunda equilibraciones, respectivamente. Los valores de las solubilidades, incluyendo sus respectivos coeficientes de variación, obtenidos en un estudio efectuado en un grupo de pacientes (1, 22) fueron ($\bar{x} \pm SD$): 0,0008 $\pm$ 0,0001, para el SF_6 ; 0,0111 $\pm$ 0,0008, para el etano; 0,0675 $\pm$ 0,005, para el ciclopropano; 0,3232 $\pm$ 0,0279, para el halotano; 1,3602 $\pm$ 0,1091, para el éter; y 51,7518 $\pm$ 17,4568, para la acetona.

Obtención computarizada de datos. Las 18 variables obtenidas (solubilidades de cada gas, altura de los picos de cada gas en los tres medios —expirado, vena y arteria—, temperatura corporal y de la caja de mezclas, y volúmenes de heparina/san-

gre/gas, de cada jeringa) son datos indispensables para el programa de computarización que medirá las distribuciones finales de los cocientes VA/Q. En la práctica, también se incluyen los valores de ventilación-minuto movilizada, presión atmosférica, fracción inspiratoria de O_2 , PO_2 y PCO_2 en sangre venosa mixta, hematocrito y hemoglobina y, finalmente, P50, 7,4. El programa utilizado permite, de este modo, estimar la PaO_2 teóricamente correspondiente a la distribución computarizada de los cocientes VA/Q. Si existe una discrepancia no debida a error experimental, por tanto sistemática y de suficiente magnitud, entre el valor de la PaO_2 «teórica» y la PaO_2 medida, siendo aquella superior o igual a 5 torr, puede invocarse la existencia de una limitación en la difusión alveolo-capilar.

ESTUDIO EXPERIMENTAL EN PERROS

Se han estudiado 6 perros, dos de los cuales (# A y # B) sirvieron básicamente para adquirir experiencia en la manipulación experimental de animales y para validar todo el proceso. Cada animal fue anestesiado con pentobarbital sódico (30 mg/kg), intubado orotraquealmente (Portex), colocado en posición decúbito-supino y ventilado mecánicamente con un ventilador PR2 (Bennet) con aire comprimido durante todo el estudio. Se aplicó una frecuencia respiratoria entre 10 y 15 ciclos/min y un volumen circulante suficiente para garantizar una PCO_2 en aire espirado mixto entre 2,5 % y 3 %. La temperatura rectal fue medida con un termómetro clínico. A lo largo del experimento, los animales recibieron dosis repetidas de pentobarbital sódico (entre 50-100 mg) y de bromuro de pancuronio (entre 2,5-5 mg) para mantener, respectivamente, una anestesia y relajación muscular adecuadas. En cada animal se colocó un catéter (Emoflo, Bexen) en una de las venas periféricas de las extremidades pos-

teriores, para la perfusión de la mezcla de gases inertes, otro (Emoflo) en la arteria de la extremidad posterior contrapuesta, para la obtención de sangre arterial y medición de la presión arterial sistémica, y un tercero, tipo 7F Swan-Ganz (Edwards), en una de las venas yugulares con su extremo distal situado en la arteria pulmonar, para la obtención de sangre venosa mixta y medición de la presión arterial pulmonar. El aire espirado fue recogido por medio de una válvula bidireccional (# 875829, Beckman) a través de un tubo flexible de tygon (American Scientific Products) (longitud, 100 cm; diámetro interno, 1,27 cm), acoplado, a su vez, a una «caja de mezclas» (especialmente diseñada para facilitar una buena mezcla de gases inertes), en cuyo interior se dispone un serpentín de cobre de 10 l de capacidad y 6,25 cm de diámetro interno. En el extremo opuesto de dicha caja está la boca de salida para la recogida de aire espirado mixto, la medición de la temperatura interior de la caja y la ventilación-minuto (a través de un espirómetro tipo Wright —BOC—, previamente calibrado). El aire espirado procede del interior de la luz de la parte terminal del serpentín, adonde aboca un catéter fino conectado con la salida de la caja. Todo el circuito espiratorio, desde el extremo proximal del tubo de intubación hasta la salida de la caja, está convenientemente termostatzado, de forma que la temperatura mínima en su interior oscila entre 50 y 55°C. El tubo de tygon, material que no absorbe ninguno de los gases inertes utilizados, está recubierto, por su parte, por una camisa con resistencias eléctricas. El objeto de esta termostatzación es evitar la condensación de vapor de agua en el interior del circuito espiratorio; su presencia, incluso en pequeñas cantidades, ocasionaría una absorción de los gases inertes más solubles (éter dietílico y acetona) y daría paso a una reducción artefactual de sus concentraciones espiratorias y, por consiguiente, unos valores de E anormalmente reducidos. La frecuencia cardíaca,

mediante control electrocardiográfico, y el volumen circulante espirado fueron monitorizados continuamente, y las presiones arteriales, sistémica y pulmonar, intermitentemente, a través de una pantalla osciloscópica (HP, 78345 A) para confirmar el mantenimiento de unas condiciones «estables» (*steady-state*) adecuadas. La PCO_2 en aire espirado terminal (*end-tidal*) sólo fue monitorizada durante los primeros minutos del estudio, para establecer las condiciones ventilatorias adecuadas, ya que el calentamiento del circuito espiratorio descalibra el transductor del sistema.

La mezcla especial de gases inertes fue perfundida durante un período de tiempo no inferior a los 30-45 min, antes de proceder a cualquier extracción. Transcurrido dicho plazo, se recogieron muestras simultáneas de sangre arterial (10 ml) y venosa mixta (10 ml); las muestras espiratorias (15-20 ml) eran recogidas, por duplicado, diferidas en el tiempo, para corregir el espacio muerto instrumental de la caja de mezclas. Las extracciones se realizaron con jeringas de vidrio numeradas BD, de 30 ml de capacidad. En este estudio, se practicaron 4 extracciones en cada animal cada 15 min (excepto en los perros # A y # B), previa oclusión de la rama espiratoria del ventilador para provocar un «suspiro» equivalente a 3 ciclos respiratorios y homologar así la capacidad residual funcional en cada punto. Al término de cada estudio, los animales fueron sacrificados con pentobarbital sódico. En un caso (perro # F), se practicó toracotomía post-mortem con examen microscópico posterior del pulmón.

ESTUDIO EXPERIMENTAL DE UN MODELO DE PULMÓN HOMOGÉNEO

Para dicho estudio, se diseñó un modelo de pulmón homogéneo mediante una jeringa de vidrio. El principal objetivo de este modelo consiste en validar todos los aspectos metodológicos aplicados a la

TGIM (manipulación y análisis cromatográfico de muestras), puesto que sus resultados deben de ser compatibles con unas distribuciones de cocientes VA/Q unimo-

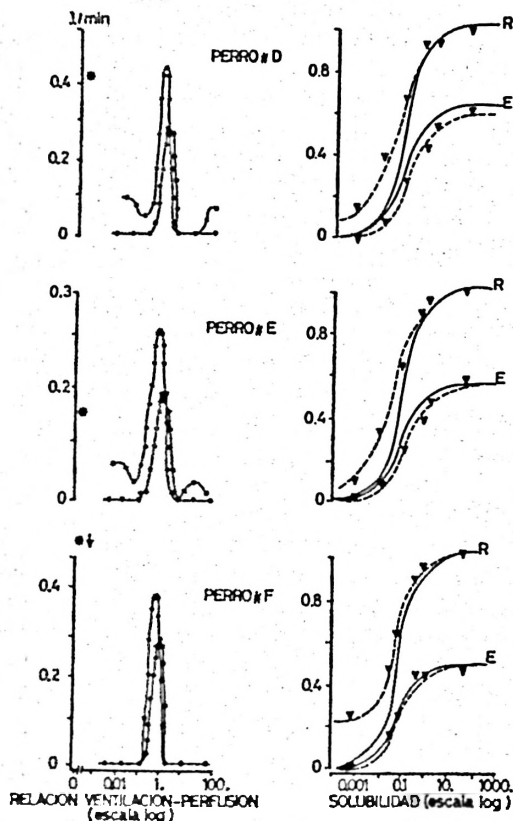


Fig. 4. Distribuciones de la ventilación (o) y la perfusión pulmonares (•) (el asterisco representa el shunt) trazadas en función de 50 cocientes VA/Q (izquierda), con sus respectivas curvas de retención (R) y excreción (E)—solubilidad (derecha) representativas de cada uno de los 3 perros estudiados.

Los triángulos invertidos corresponden a cada uno de los 6 gases. Destaca la presencia de *shunt* en los 3 perros y la bimodalidad de las distribuciones en los perros #D y #E. Las diferencias entre «mejor ajuste» (trazo discontinuo) y el «modelo homogéneo» (trazo continuo) de cada una de las curvas de R— y E—solubilidad aumentan en la medida en que los trastornos de las relaciones VA/Q son más pronunciados (la flecha en el perro #F indica que el porcentaje de *shunt* es muy elevado y supera los límites de las ordenadas).

dales, simétricas, estrechas y centradas sobre un cociente VA/Q igual a 1. Por otra parte, las curvas de retención y excreción solubilidad deben de ser idénticas, sin diferencias entre ellas. Para su elaboración se empleó una alícuota de 1 ml diluido 1:10 en condiciones anaerobias, procedente de la mezcla de gases de infusión previamente preparada según la forma acostumbrada; a continuación, en una jeringa de vidrio BD de 50 ml de capacidad se introdujeron 40 ml de sangre heparinizada perteneciente a los perros sacrificados y 0,5 ml de la solución diluida conteniendo la mezcla de los 6 gases. Previamente, esta sangre fue analizada en el CG, tras haber sido equilibrada y transferida a una fase gaseosa, para comprobar que no hubiera ningún pico cromatográfico interferente con los gases inertes utilizados (análisis-control). Luego, la jeringa BD de 50 ml se dejó en agitación en el baño termostatzado durante unos 20 min, a una temperatura de 37°C, para facilitar todavía más el mezclado. Transcurrido dicho plazo, se transfirieron por duplicado 20 ml de esta sangre a otras 2 jeringas BD de 30 ml (10 ml en cada una), previamente heparinizadas y pesadas (sin/con heparina), muestras que se manipularon según las normas habituales de transferencia de la TGIM. Estas dos primeras muestras analizadas fueron consideradas representativas de la sangre venosa mixta «ideal». La sangre remanente en la jeringa de 50 ml, unos 20 ml aproximadamente, fue equilibrada simultáneamente con 20 ml de aire ambiental y la fase gaseosa fue transferida, a continuación, a 2 jeringas BD de 30 ml para su análisis cromatográfico, fase gaseosa que se consideró equivalente al aire espirado mixto «ideal». Finalmente, los 20 ml restantes de sangre fueron redistribuidos equitativamente entre 2 jeringas BD de 30 ml. Estas muestras, manipuladas también según el proceso habitual de la TGIM, fueron consideradas representativas de la sangre arterial «ideal». Todas estas determinaciones se completaron con las mediciones de las solubilidades de los 6

Tabla IV. Distribuciones de los cocientes $\dot{V}A/\dot{Q}$ en los tres perros estudiados.

Muestras	Shunt	% $\dot{Q}T-\dot{V}A/\dot{Q}$ < 0,1	% $\dot{V}A-\dot{V}A/\dot{Q}$ > 10	% $\dot{V}A-\dot{V}A/\dot{Q}$ > 100	$\bar{Q}$	Log SD _Q	$\bar{V}$	Log SD _V	SCR
# D. 1	9,8	25,6	6,7	36,7	0,17	1,49	0,95	1,61	0,31
# D. 2	8,6	16,4	3,6	41,3	0,26	1,4	0,91	1,29	0,22
# D. 3	7,4	11,7	8,3	38,8	0,33	1,36	1,39	1,56	0,28
# D. 4	7	19,6	5,8	38,7	0,24	1,49	1,09	1,46	0,19
x $\pm$ SD	8,2 $\pm$ 1,26	18,3 $\pm$ 5,8	6,1 $\pm$ 1,96	38,87 $\pm$ 1,88	0,25 $\pm$ 0,06	1,43 $\pm$ 0,06	1,08 $\pm$ 0,21	1,48 $\pm$ 0,14	0,25 $\pm$ 0,055
# E. 1	2,6	16,1	3,7	42,8	0,28	1,47	0,99	1,28	0,36
# E. 2	5,1	20,3	0	44,8	0,26	1,43	0,74	0,69	3,4
# E. 3	3,4	20	7,2	44,7	0,24	1,48	1,16	1,43	0,88
# E. 4	4,9	25,1	9,6	41,7	0,21	1,46	1,46	1,74	0,66
x $\pm$ SD	4 $\pm$ 1,2	20,4 $\pm$ 3,7	5,12 $\pm$ 4,19	43,5 $\pm$ 1,51	0,25 $\pm$ 0,03	1,46 $\pm$ 0,021	1,09 $\pm$ 0,3	1,29 $\pm$ 0,44	1,32 $\pm$ 1,39
# F. 1	20	0	0	52,3	0,57	0,47	0,71	0,45	4,25
# F. 2	14,9	15,9	0	49	0,39	1,74	0,98	0,42	19,74
# F. 3	27,4	0	0	49,1	0,58	0,46	0,71	0,43	9,17
# F. 4	23,4	9,8	0	45,9	0,38	1,12	0,91	0,74	2,84
x $\pm$ SD	21,4 $\pm$ 5,3	6,4 $\pm$ 7,8	0	49,07 $\pm$ 2,61	0,48 $\pm$ 0,11	0,95 $\pm$ 0,61	0,83 $\pm$ 0,14	0,51 $\pm$ 0,15	9 $\pm$ 7,66

Shunt, $\dot{V}A/\dot{Q} = 0$; el % $\dot{V}A-\dot{V}A/\dot{Q} > 100$ incluye los cocientes $\dot{V}A/\dot{Q} = \infty$; $\bar{Q}$ ó $\bar{V}$ = cocientes $\dot{V}A/\dot{Q}$ en donde se centran las distribuciones del $\dot{Q}T$ o la $\dot{V}A$, respectivamente (1.º momento); log SD_Q o log SD_V = log de la desviación estándar de las distribuciones del $\dot{Q}T$ o la $\dot{V}A$, respectivamente (2.º momento); SCR = suma de cuadrados de los residuos.

gases inertes. Así, se dispuso de todas las variables necesarias para medir las distribuciones de los cocientes $\dot{V}A/Q$ en dichas condiciones: solubilidades de cada gas, concentraciones o alturas de los picos de cada uno de ellos en las tres fases (espirada, arterial y venosa) y volúmenes de las jeringas conteniendo sangre (fases sanguínea y gaseosa). Se incluyeron, además, unos valores teóricamente supuestos de ventilación-minuto y de las temperaturas respectivas del modelo y de la caja de mezclas. Cada modelo se midió por duplicado.

Resultados

Distribuciones de los cocientes $\dot{V}A/Q$ en perros (fig. 3). Tal como ya ha sido indicado, las distribuciones de los cocientes de $\dot{V}A/Q$ fueron estudiadas en 4 de los 6 perros (# C, # D, # E y # F). Sin embargo, en uno de estos perros (# C) se produjeron fugas incontroladas de los gases inertes en el equipo de perfusión, por lo que los resultados finales quedan reducidos a los 3 últimos animales. En la tabla IV

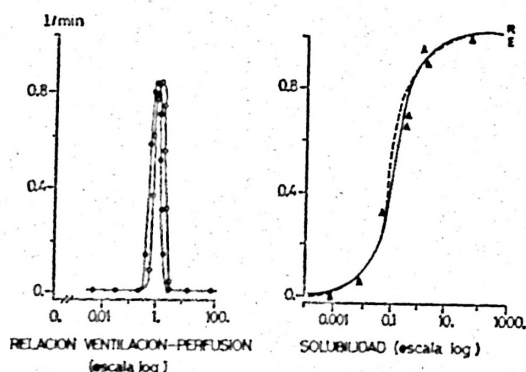


Fig. 5. Distribuciones de la ventilación (o) y la perfusión —flujo sanguíneo— (●) (izquierda) y curvas de retención (R)— y excreción (E)—solubilidad (derecha) de uno de los modelos de pulmón homogéneo (Modelo 1).

Se observa simetría y práctica superposición de ambas distribuciones y curvas, respectivamente, destacando su estrechez y el que estén centradas alrededor de un cociente $\dot{V}A/Q$ de 1.

pueden observarse los parámetros de mayor interés correspondiente a las distribuciones de los cocientes $\dot{V}A/Q$. Destaca su excelente reproducibilidad, si se excluye la muestra # F.2, que debe ser desechada por disponer de una «suma de cuadrados de los residuos» (*remaining sum of squares*) (SCR) por encima de los límites aceptables (29). Globalmente considerados, estos resultados llaman la atención porque reflejan unas distribuciones $\dot{V}A/Q$ muy anómalas. En efecto, el perro # D presentaba un *shunt* de mediana intensidad (rango, 7-9 % del gasto cardíaco $-QT-$), unas áreas con un porcentaje del $\dot{Q}T$ distribuido en cocientes $\dot{V}A/Q$ reducidos ($< 0,1$) (rango, 11,7 - 25,6 %) y otras con un porcentaje de la $\dot{V}A$ distribuidos en cocientes $\dot{V}A/Q$ elevados (> 10), de modo que tanto la distribución de la perfusión como la de la ventilación eran bimodales. A destacar, sobre todo, que el 1.º momento, o cociente $\dot{V}A/Q$ en donde se centra la distribución de $\dot{Q}T$ ($\bar{Q}$) y el 2.º momento, o logaritmo de la desviación estándar ($\log SD_Q$) de esta distribución, están notablemente distorsionados. Por su parte, el perro # E mostraba un patrón muy similar al # D, aunque menos llamativo. En cuanto al perro # F se demostró esencialmente un *shunt* muy elevado (rango, 20-27,4 % del $\dot{Q}T$), observándose en la toracotomía que el parénquima pulmonar derecho estaba prácticamente colapsado y rodeado de abundantes sinequias pleurales. El estudio microscópico demostró un proceso granulomatoso generalizado, de probable origen tuberculoso, lesiones que eran compatibles con las anomalías halladas en las distribuciones $\dot{V}A/Q$.

Distribuciones de los cocientes $\dot{V}A/Q$ en el modelo artificial de pulmón homogéneo (fig. 5). En la tabla V se presentan las variables principales correspondientes a las distribuciones $\dot{V}A/Q$, pudiendo observarse que tan sólo el porcentaje de $\dot{V}A$ distribuido en cocientes $\dot{V}A/Q > 100$ pre-

Tabla V. Distribuciones de los cocientes $\dot{V}A/\dot{Q}$ en los cuatro modelos de pulmón homogéneo.

Modelo	Shunt	% $\dot{Q}T-\dot{V}A/\dot{Q}$ < 0,1	% $\dot{V}A-\dot{V}A/\dot{Q}$ > 10	% $\dot{V}A-\dot{V}A/\dot{Q}$ > 100	$\bar{Q}$	Log SD_Q	$\bar{V}$	Log SD_V	SCR
# 1	0	0	0	-4,8	1,62	0,34	1,83	0,35	5,65
# 2	0	0	0	-0,4	2,06	0,36	2,35	0,37	2,32
# 3	0	0	0	-4,9	1,46	0,3	1,6	0,31	8,8
# 4	0	0	0	-5,3	1,25	0,29	1,36	0,29	13,6

Siglas, como en tabla IV.

Tabla VI. Valores de $R - E$ en los cuatro modelos de pulmón homogéneo.

Modelo	SF ₆	Etano	Ciclopropano	Halotano	Eter	Acetona
# 1	0,0004	0,0038	-0,0132	-0,0266	0,0403	0,0114
# 2	0,0006	0,003	0,0227	0,0387	0,0155	0,0406
# 3	-0,0014	-0,0018	-0,0121	0,0398	0,038	-0,0494
# 4	-0,0013	-0,0063	-0,0029	0,0509	0,0422	-0,0495

senta valores negativos, negatividad que no tiene significado fisiológico. Ello obedece, probablemente, a errores en la manipulación de las jeringas, errores que deben considerarse mínimos. A señalar los valores reducidos de los log SD_Q , el log SD_V (que deben ser inferiores a 0,3-0,6) y la SCR (que deben estar por debajo de 15). Los cocientes $\dot{V}A/\dot{Q}$ en donde se centran las distribuciones de $\dot{Q}T$ ($\bar{Q}$) y $\dot{V}A$ ($\bar{V}$) se alejan de la unidad debido, también, a la manipulación de las jeringas.

En la tabla VI se recogen los datos originales de retención (R) y excreción (E). En un pulmón idealmente homogéneo, $R-E$ debe ser igual a 0 para todos los gases inertes. En el supuesto de que hayan desequilibrios los cocientes $\dot{V}A/\dot{Q}$, aparecen diferencias entre R y E , tanto más acentuadas cuanto mayores son aquéllos. En las condiciones en las que se está operando, es decir en circunstancias prácticamente de homogeneidad, sin desequilibrios en las distribuciones $\dot{V}A/\dot{Q}$, estas diferencias ($R-E$) deben ser iguales o muy próximas, debido al error experimental, a 0. Obsérvese, pues,

que en los valores obtenidos en estos modelos artificiales estas condiciones se cumplieron satisfactoriamente. A destacar que las diferencias son prácticamente nulas para el SF₆, el etano y el ciclopropano; para el éter, el halotano y la acetona las diferencias son algo mayores, aunque inferiores a 0,1, lo que traduce probablemente, una vez más, pequeños errores en la manipulación de las jeringas.

Discusión

Los desequilibrios entre la ventilación ($\dot{V}A$) y la perfusión ($\dot{Q}T$) pulmonares constituyen el mecanismo fisiopatológico con mayor trascendencia clínica que regula las alteraciones del intercambio pulmonar gaseoso. Estas desigualdades se establecen cuando el cociente (o proporción o relación) entre las ventilación y la perfusión en determinadas zonas del pulmón no es homogéneo y diferente de la unidad. De hecho, en la mayoría de enfermedades cardiopulmonares aparece un amplio espec-

tro de cocientes $\dot{V}A/\dot{Q}$ pulmonares, que traduce la pérdida de homogeneidad de las unidades alveolares y provoca graves anomalías en el intercambio de gases (10, 24, 25). En efecto, desde diversos puntos de vista teóricos (8, 10, 30) se ha demostrado que los desequilibrios de los cocientes o relaciones $\dot{V}A/\dot{Q}$ interfieren el intercambio pulmonar de cualquier gas, independientemente de su curva de disociación (para el O_2 , CO_2 o CO) o de su solubilidad (para gases inertes extraños al organismo) en sangre.

Históricamente, el problema principal con que se han enfrentado fisiólogos y clínicos ha sido la cuantificación del grado de desequilibrios de los cocientes $\dot{V}A/\dot{Q}$, en particular sus distribuciones. Clásicamente, la determinación de estos desequilibrios había quedado restringida a la medición del «cociente de sangre venosa mezclada» (*venous admixture*) ($\dot{Q}S/\dot{Q}T$) y del «espacio muerto fisiológico» (*physiologic dead space*) (VD/VT) (19-21) parámetros todavía hoy extensamente utilizados en fisiopatología pulmonar y en la clínica diaria. Sin embargo, cualquier variación en las distribuciones de los cocientes $\dot{V}A/\dot{Q}$ comporta siempre la alteración de aquellas dos variables. De ahí, que la simplicidad de su obtención quede limitada por su inespecificidad y que su interpretación fisiopatológica sea ambigua. Estos métodos clásicos han quedado superados, en la actualidad, por el desarrollo de una nueva técnica, la de eliminación de gases inertes múltiples (TGIM) (28), cuyo fundamento último es el principio de equilibrio de masas en «condiciones estables» (*steady-state*). KETY (14), inicialmente, y FAHRI (9), después, demostraron inequívocamente que la relativa retención (R) de un gas inerte disuelto en sangre venosa mixta a nivel alveolar (o relación entre las presiones parciales —P— de dicho gas en sangre arterial —a— y venosa mixta — $\bar{v}$ —) era dependiente de su solubilidad (S), o coeficiente de partición sangre-gas (λ) de Ostwald, y de la ventilación ($\dot{V}A$) y

perfusión ($\dot{Q}$) de dicho alveolo, de forma que,

$$Pa/P\bar{v} = \lambda/\lambda + \dot{V}A/\dot{Q} \quad [2]$$

siendo $\lambda = S \times (PB - PH_2O)/100$.

En condiciones de homogeneidad pulmonar, sin limitaciones en la difusión alveolocapilar de O_2 y sin variaciones temporales en la perfusión sanguínea o el flujo aéreo movilizado, la R de dicho gas (ausente en la fracción inspirada de aire) equivale a su eliminación o excreción (E) (o relación entre su presión parcial en aire espirado —e— y sangre venosa mixta — $\bar{v}$ —), por lo que R equivale a E y, en consecuencia, $R - E$ es igual a 0. En condiciones de heterogeneidad pulmonar, la retención (R) de cada gas inerte aumenta y su excreción (E) disminuye en unas determinadas proporciones, definidas precisamente por las características específicas de aquella heterogeneidad. De este modo, E resulta siempre inferior a R. Este concepto fundamental fue remarcado precisamente por WAGNER *et al.* (28), dando lugar al diseño teórico y práctico de la TGIM (27).

Los resultados obtenidos *in vivo* y en los modelos artificiales aquí expuestos son compatibles con los descritos previamente por otros investigadores (13, 16, 25, 27, 28), lo que confirma que los diversos pasos seguidos para la validación de la TGIM han sido correctamente establecidos. En este sentido, merece destacar la puesta a punto instrumental del CG, empleando tan sólo un aparato —a diferencia de la mayoría de laboratorios que utilizan dos—, sin que ello condicione la linealidad de los detectores ni la rapidez en la obtención del cromatograma, y la reproducibilidad intra- e inter-muestra. Es evidente que las innovaciones técnicas introducidas en el diseño de los modelos más reciente de CG a lo largo de los últimos años facilitan enormemente la calidad de todo este proceso de validación instrumental. Podría argumentarse que las anomalías evidenciadas en las distribuciones de los cocientes de

$\dot{V}A/\dot{Q}$ en los 3 perros, muy llamativas, podrían obedecer, en parte, a errores metodológicos. Esta hipótesis no es factible. En primer lugar, porque los valores de las SCR en 11 de las 12 muestras (excluyendo la # F.2), parámetro matemático que refleja la relación entre los datos experimentales obtenidos y los estimados a partir de su ajuste por mínimos cuadrados, el llamado *best fit*, están situados dentro de los límites aceptables de la técnica (29). Recuerdese, a este respecto, que la SCR es un excelente índice de la manipulación y tratamiento adecuados de las muestras. Además, en el caso en que se dispuso de estudio histopatológico se comprobó una buena correlación entre los hallazgos morfológicos y funcionales derivados de la TGIM. En segundo lugar, la obtención de unas distribuciones de cocientes $\dot{V}A/\dot{Q}$ prácticamente «ideales» en los 4 modelos artificiales diseñados corrobora lo anterior, al evidenciar que no se han producido errores incontrolados. En suma, los datos de este estudio demuestran que la TGIM ha sido correctamente validada y que, en consecuencia, está homologada para su empleo experimental y clínico.

Agradecimientos

Al Dr. A. Agustí-Vidal por su constante apoyo; al Dr. A. Ortiz, director del Departamento de Investigación Médica de Laboratorios Ferrer-Novag (Barcelona), por las facilidades prestadas en sus dependencias para el estudio experimental animal; a F. A. López y M. Quintana por su inestimable colaboración en la puesta a punto del CG; a los técnicos del Laboratorio de Funcionalismo Pulmonar del Hospital Clínico y, muy en particular, a F. Burgos y C. Gistau por su cualificada labor; a H. Lorente por su labor de mecanografiado; y a S. Dequigiovanni por sus diseños gráficos.

Resumen

Se detallan los aspectos técnicos, instrumentales y operacionales básicos aplicados en el análisis cromato-

gráfico de una mezcla de gases inertes en muestras de aire espirado mixto y sanguíneas, como la técnica de eliminación de gases inertes múltiples (TGIM), que permite cuantificar las distribuciones de los cocientes ventilación-perfusión ($\dot{V}A/\dot{Q}$) en condiciones experimentales y clínicas. Los resultados obtenidos en 3 perros y 4 modelos artificiales de pulmón homogéneos (en jeringas) son compatibles con los publicados por otros autores. Merecen destacarse el estudio de linealidad de los detectores cromatográficos, la reproducibilidad de las mediciones de los gases inertes y el análisis de la presencia de acetona en las diferentes marcas de heparinas. El error experimental asumido en la medición de muestras sanguíneas (coeficientes de variación intermuestras) para los gases estudiados (%) es: hexafluoruro de azufre, 1,4; etano, 1,8; ciclopropano y halotano, 2; éter dietílico, 2,4; y acetona, 3,6. Se remarcan los aspectos de interés práctico que son potencialmente conflictivos y las cuestiones que permiten reducir al máximo el error experimental. Esta puesta a punto de la TGIM se ajusta a los estándares de calidad comúnmente aceptados queda, por tanto, homologada.

Bibliografía

1. Agustí, G.-N., A.: Tesis doctoral, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona, 1985.
2. Boechelecke, B., Knopp, T. y Rehder, K.: *Fed. Proc.* (abstract), 36, 839, 1976.
3. Briscoe, W. A., Cree, E. M., Filler, J., Houssay, H. E. J. y Courmand, A.: *J. Appl. Physiol.*, 15, 785-795, 1960.
4. Dantzker, D. R., Brook, C. J., Dehart, P., Lynch, J. P. y Weg, J. G.: *Am. Rev. Respir. Dis.*, 120, 1039-1052, 1979.
5. Dantzker, D. R., Wagner, P. D. y West, J. B.: *J. Appl. Physiol.*, 38, 886-895, 1975.
6. Derks, C. M.: *Bull. europ. Physiopath. Resp.*, 16, 145-154, 1980.
7. Evans, J. W. y Wagner, P. D.: *J. Appl. Physiol.*, 42, 889-898, 1977.
8. Evans, J. W., Wagner, P. D. y West, J. B.: *J. Appl. Physiol.*, 42, 588-598, 1974.
9. Fahri, L. E.: *Respir. Physiol.*, 3, 1-11, 1967.
10. Fahri, L. E. y Rahn, H.: *J. Appl. Physiol.*, 7, 699-703, 1954-55.
11. Fahri, L. E. y Yokoyama, T.: *Respir. Physiol.*, 3, 12-20, 1967.
12. Freyschuss, U., Hedlin, G. y Hedenstierna, G.: *Am. Rev. Respir. Dis.*, 130, 888-894, 1984.
13. Hlastala, M. P. y Robertson, H. T.: *J. Appl. Physiol.*, 44, 258-266, 1978.

14. Kety, S.: *Pharmacol. Rev.*, 3, 1-41, 1951.
15. Matamis, D., Lemaire, F., Harf, A., Teisseire, B. y Brun-Buisson, C.: *Am. Rev. Respir. Dis.*, 129, 39-44, 1984.
16. Powell, F. L., López, F. A. y Wagner, P. D.: *J. Appl. Physiol.*, 58, 1143-1147, 1985.
17. Powell, F. L. y Wagner, P. D.: *Respir. Physiol.*, 48, 219-232, 1982.
18. Rehder, K., Knopp, T. J., Sessler, A. D. y Didier, E. P.: *J. Appl. Physiol.*, 47, 745-753, 1979.
19. Riley, R. L. y Courmand, A.: *J. Appl. Physiol.*, 1, 825-847, 1949.
20. Riley, R. L. y Courmand, A.: *J. Appl. Physiol.*, 4, 77-101, 1951.
21. Riley, R. L., Courmand, A. y Donald, K. W.: *J. Appl. Physiol.*, 4, 102-120, 1951.
22. Rodríguez-Roisin, R. Roca, J., Agustí G.-N., A., Mastai, R., Wagner, P. D., Bosch, J., Rodés, J. y Agustí-Vidal, A.: *Am. Rev. Respir. Dis.*, 131, A398, 1985. Abstract.
23. Schumaker, P. T., Rhodes, G. R., Newell, J. C., Dutton, R. E., Shah, D. M., Scovillo, W. A. y Powers, S. R.: *Am. Rev. Respir. Dis.*, 119, 33-43, 1979.
24. Wagner, P. D.: *Ann. Rev. Physiol.*, 42, 235-247, 1980.
25. Wagner, P. D., Laravuso, R. B., Goldzimmer, E., Naumann, P. F. y West, J. B.: *J. Appl. Physiol.*, 38, 1099-1109, 1975.
26. Wagner, P. D. y López, F. A.: En «Techniques in Respiratory Physiology» (Otis, A. B., ed.). Parte I, Elsevier Sc. Publ., County Clare, 1984, pp. 1-24.
27. Wagner, P. D., Naumann, P. F. y Laravuso, R. B.: *J. Appl. Physiol.*, 36, 600-605, 1974.
28. Wagner, P. D., Saltzman, H. A. y West, J. B.: *J. Appl. Physiol.*, 36, 588-59, 1974.
29. Wagner, P. D. y West, J. B.: En «Pulmonary Gas Exchange» (West, J. B., ed.). Academic Press, Nueva York, 1980, Vol. I, pp. 219-262.
30. West, J. B.: *Respir. Physiol.*, 7, 88-110, 1969.
31. Young, I. H., Corte, P. y Schoeffel, R. E.: *Am. Rev. Respir. Dis.*, 125, 304-311, 1982.