

FISIOLOGÍA RESPIRATORIA

DIFUSIÓN DE GASES

GAS DIFFUSION

Dra. Arlette Andrade P.¹, Dr. Pablo Bertrand N.²

1. Residente Enfermedades Respiratorias Pediátricas. Pontificia Universidad Católica de Chile.

2. Especialista en Enfermedades Respiratorias. Profesor Asociado, Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.

INTRODUCCIÓN

El principal objetivo del sistema respiratorio es el intercambio gaseoso entre el aire ambiental y la sangre capilar que permita un adecuado aporte de oxígeno (O₂) y remoción del dióxido de carbono (CO₂). El aire ambiental circula en la vía aérea debido a cambios de presiones que determina el flujo de moléculas de distintos gases, lo que se conoce como ventilación alveolar. Durante la inspiración, el aire ambiental se mezcla con el vapor de agua y con gases que no son exhalados por completo de la vía aérea de conducción, de modo que el aire alveolar difiere en composición del aire atmosférico. Una vez que el aire alcanza la vía aérea de intercambio respiratorio (bronquiolo respiratorio, conducto alveolar y sacos alveolares), el tránsito de gases va a producirse como un movimiento neto de moléculas específicas de un gas desde un área de alta a uno de baja presión parcial del gas en particular.

La difusión ocurre de forma pasiva e involucra principalmente al O₂ que se mueve hacia el capilar y al CO₂ que se mueve hacia el alveolo. La difusión del O₂ es más lenta que la del CO₂ debido a su menor solubilidad. En un modelo teórico de difusión a través de una membrana se logra un equilibrio entre presiones parciales, tras lo cual no existe difusión, pero en el pulmón tanto O₂ como CO₂ entran y salen de manera continua por lo que no se alcanza tal equilibrio.

DETERMINANTES DE LA DIFUSIÓN

Para que un determinado gas difunda por la membrana alveolo capilar debe pasar de una interfaz gaseosa a una líquida, lo que está determinado por la ley de Henry. Esta ley establece que "la cantidad de gas (C) absorbido por un líquido en el cual se combina químicamente, es directamente proporcional a la presión parcial (P) del gas a la que el líquido está expuesto, y la solubilidad (k) del gas en el líquido" ($C=k \cdot P$). Luego el gas deberá transitar a la membrana alveolo-capilar difundiendo en forma secuencial a través del surfactante pulmonar, epitelio alveolar, intersticio y endotelio capilar, para llegar al eritrocito. La tasa de difusión de un gas está

RESUMEN

El principal objetivo del sistema respiratorio es permitir un adecuado aporte de oxígeno y remoción del dióxido de carbono. Para esto, debe ocurrir una adecuada difusión de gases en la membrana alveolo-capilar, proceso pasivo en el que el oxígeno se mueve hacia el capilar y el dióxido de carbono hacia el alveolo. La ley de Fick establece los determinantes de la difusión, los que están dados por propiedades de la membrana alveolo-capilar y de los gases. Las características únicas de la membrana alveolo-capilar favorecen la difusión de gases, pero es el gradiente de presión parcial de los gases el principal determinante. El oxígeno pasa fácilmente por la membrana alveolo-capilar y se une rápidamente a la hemoglobina, saturándola, cuando se iguala la presión parcial de oxígeno alveolar y la capilar se detiene la difusión de este gas; por lo que la difusión de oxígeno en reposo está limitada por perfusión. El dióxido de carbono difunde 20 veces más rápido que el oxígeno en la membrana alveolo-capilar, y aunque su gradiente de presión sea menor, el equilibrio se logra aproximadamente en el mismo tiempo. La difusión del oxígeno es más lenta que la del dióxido de carbono debido a su menor solubilidad. En condiciones patológicas tanto el oxígeno como el dióxido de carbono pueden ser limitados por difusión. Para medir la capacidad de difusión la técnica más utilizada es la capacidad de difusión de monóxido de carbono, ya que este gas solo está limitado por difusión.

Palabras claves: Difusión, membrana alveolo-capilar, oxígeno, dióxido de carbono, capacidad de difusión.

ABSTRACT

The main objective of the respiratory system is allowing an adequate supply of oxygen and the removal of carbon dioxide from the tissues. To achieve this, an adequate diffusion of gases must occur in the alveolus-capillary membrane, which is a passive process in which oxygen moves towards the capillary and carbon dioxide towards the alveolus. Fick's law establishes the determinants of diffusion, which are given by properties of the alveolar-capillary membrane and properties of gases. The unique characteristics of the capillary-alveolar membrane favor the diffusion of gases, but it is the partial pressure gradient of the gases the main determinant. Oxygen passes easily through the alveolar-capillary membrane and rapidly binds to hemoglobin, saturating it. When the partial pressure of alveolar oxygen is matched, the diffusion of this gas stops; therefore, the diffusion of oxygen is limited by perfusion. Carbon dioxide diffuses 20 times faster than oxygen in the capillary-alveolar membrane, and although its pressure gradient is less than oxygen, equilibrium is achieved in approximately the same time. The diffusion of oxygen is slower than that of carbon dioxide due to its lower solubility. Under pathological conditions both oxygen and carbon dioxide can be diffusion-limited. To measure the diffusion capacity, the most used technique is the carbon monoxide diffusion capacity, since this gas is only limited by diffusion.

Keywords: Diffusion, blood-air barrier, oxygen, carbon dioxide, pulmonary diffusing capacity.

determinada por la ley de Fick, que establece que "el volumen de un gas que se mueve a través de una membrana por unidad de tiempo es directamente proporcional al área de la barrera (A), la constante de difusión (D) y la diferencia de presiones (P₁-P₂) entre ambos lados, pero es inversamente proporcional al grosor de la barrera (T)" según la siguiente fórmula: $V_{gas} = (AD(P_1 - P_2))/T$

En la membrana alveolo-capilar estos determinantes tienen características únicas que facilitan la difusión. El área de superficie (A) es amplia, entre 60 a 100m² en un adulto sano. Esta área aumenta al reclutar capilares

en el ejercicio y disminuye en condiciones con bajo retorno venoso. El grosor de la barrera (T) es mínimo (0,2 a 0,5 μm) y facilita la difusión. La constante de Difusión (D) depende de las propiedades de la membrana alveolo-capilar y de los gases. El CO₂ y el O₂ tienen pesos moleculares similares, pero el CO₂ es 24 veces más soluble en la fase líquida según la siguiente fórmula: $D = \frac{\text{Solubilidad}}{\sqrt{(\text{Peso Molecular})}}$

Autor para correspondencia:

Dr. Pablo Bertrand N.
pbertrand@med.puc.cl

Finalmente, la gradiente de presión parcial ($P_1 - P_2$) es la principal determinante de la tasa de difusión de un gas.

Para entender mejor cómo ocurre la difusión de O_2 y CO_2 en la membrana alveolar es útil reparar en las características especiales que tienen dos gases que habitualmente no están involucrados en la difusión fisiológica de gases (Fig. 1). En reposo, un eritrocito pasa 0,75 a 1,2 segundos en los capilares pulmonares permitiendo la difusión de gases desde la vía aérea hacia el capilar y viceversa. Si observamos la figura 1, al inspirar una baja concentración de monóxido de carbono (CO), en celeste, se observa un aumento lento de la presión parcial de CO en el capilar pulmonar, que no alcanza a igualar la presión parcial alveolar (línea punteada). Esto ocurre así debido a la alta afinidad del CO por la hemoglobina (210 veces más que el O_2), por lo que no contribuye a la presión de los gases en sangre, porque no está físicamente disuelto en ella. Por esta razón los elementos que limitan su difusión son el área y grosor de la barrera, pero no la cantidad de sangre disponible. Así, se dice que el paso de CO desde el alveolo al capilar está limitado por difusión. Si ahora vemos en la misma figura como ocurre con el óxido nitroso (N_2O), en rojo, podremos notar que muy rápidamente (0.1 segundos) se alcanza la presión alveolar y la gradiente de presión parcial desaparece, con lo que se detiene el intercambio del gas. Este rápido equilibrio se alcanza casi inmediatamente debido a que el N_2O transita fácilmente por la barrera, pero no se une con la hemoglobina. De esta forma se dice que el paso de N_2O está limitado por perfusión. Se puede aumentar la difusión del N_2O al reducir el tiempo que la sangre equilibrada permanece en el capilar, aumentando el gasto cardíaco.

DIFUSIÓN DEL OXÍGENO

La difusión de O_2 , línea morada en figura 1, representa una situación intermedia entre CO y N_2O . En reposo, el equilibrio del gradiente de presión parcial de O_2 de la barrera alvéolo-capilar se logra en un tercio del tiempo que ocupa un eritrocito cuando pasa por dicho capilar, unos 0,25 segundos. El O_2 pasa fácilmente por la barrera alvéolo-capilar y se une a la hemoglobina en centésimas de segundo, saturándola; el O_2 disuelto aumenta la presión parcial de O_2 capilar, la cual inicia en unos 40 mmHg en la sangre venosa mixta, y rápidamente alcanza la presión parcial de O_2 alveolar (100 mmHg). Posterior a esto no existe mayor paso de O_2 desde el alvéolo a la sangre. En esta condición de reposo, la difusión de O_2 está limitada por perfusión, similar a lo que ocurre con N_2O , pero más lento. En ejercicio disminuye el tiempo

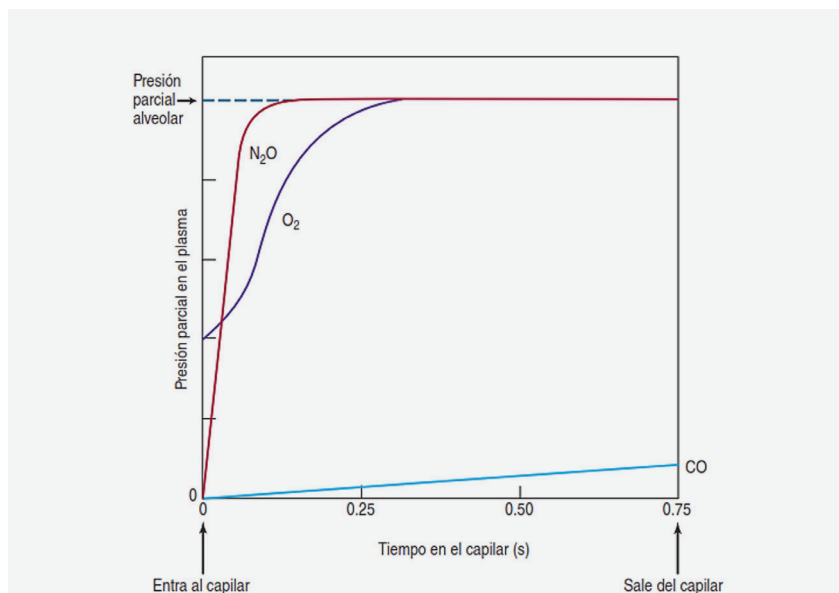


Figura 1. Adaptado de Levitzky, Pulmonary Physiology (1). Cambios en presiones parciales de monóxido de carbono (CO), óxido nitroso (N_2O) y oxígeno (O_2) durante el paso del eritrocito por el capilar. La presión parcial de CO en sangre presenta un escaso aumento dado por su alta afinidad por la hemoglobina (limitación por difusión). Presión parcial de N_2O en sangre alcanza rápidamente la alveolar debido a su nula unión con hemoglobina (limitación por perfusión). La difusión del O_2 puede verse limitada tanto por perfusión (en reposo el equilibrio entre presiones parciales de O_2 se logra en un tercio del tiempo del paso del eritrocito por el capilar) como por difusión (paso acelerado del eritrocito por el capilar no permitiendo el equilibrio entre presiones parciales).

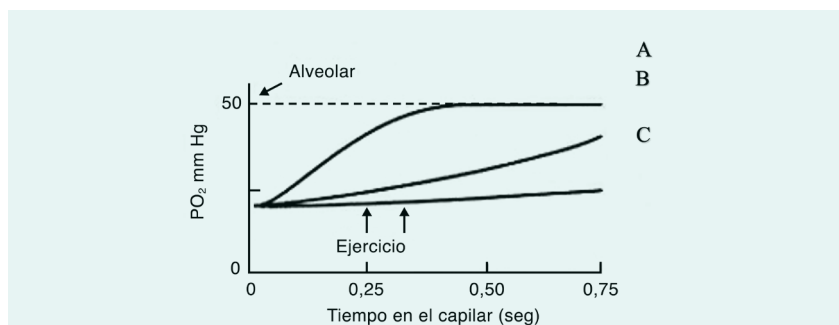


Figura 2. Adaptado de West, Fundamentos Fisiología Respiratoria (2). Difusión de oxígeno en altura. A. Aumento de presión parcial y difusión de O_2 por la membrana alvéolo-capilar más lenta debido a disminución en el gradiente de presión. B. Engrosamiento membrana alvéolo-capilar provoca mayor descenso de tasa de difusión de O_2 . C. En ejercicio el tiempo disponible para intercambio se reduce, lo que disminuye aún más la tasa de difusión y la velocidad de ascenso de presión parcial de O_2 en el capilar.

que la sangre permanece en el capilar, pero la transferencia de O_2 aumenta ya que aumenta el área de la barrera al reclutar capilares no perfundidos previamente y al mejorar la relación ventilación/perfusión. Ante ejercicio de mayor intensidad, el tiempo que la sangre pasa por el capilar puede reducirse a un nivel crítico que limita la transferencia de O_2 por difusión.

En altura o al respirar una mezcla de aire con contenido de O_2 disminuido (Fig. 2), el gradiente de presión parcial de O_2 en la barrera alvéolo-capilar disminuye, por lo que su paso por

la barrera es más lento, al igual que la elevación de la presión parcial de O_2 capilar. En estas circunstancias, al realizar actividad física y reducir el tiempo disponible para la oxigenación, es probable que no se logre igualar la presión parcial de O_2 alveolar, lo que nuevamente implica una limitación por difusión para el paso de O_2 .

DIFUSIÓN DE DIÓXIDO DE CARBONO

La difusión de CO_2 es bastante más eficiente que la del O_2 ya que el CO_2 difunde

20 veces más rápido en la membrana alvéolo-capilar. Por esto, cuando existe alteración de difusión se ve afectado primero el paso de O₂. El equilibrio del gradiente de presión en la membrana se logra aproximadamente en el mismo tiempo (0,25 segundos) aun cuando la gradiente de presión parcial de CO₂ es de solo 5 mmHg; mucho menor a los 60 mmHg del O₂. De esta forma, el paso de CO₂ es limitado por perfusión, y en casos de enfermedades de la barrera alvéolo-capilar por difusión.

MEDICIÓN DE LA CAPACIDAD DE DIFUSIÓN

La capacidad de difusión es la tasa a la cual el O₂ y CO₂ atraviesan la membrana alveolo-capilar en ml/min/mmHg y depende de la capacidad de difusión de membrana y la reacción del gas con la hemoglobina. La técnica más utilizada es la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO), ya que como se mencionó, el paso de CO solo está limitado por difusión.

A través de una reestructuración de la ley de Fick, donde la capacidad de difusión (DL) reemplaza el área, grosor y constante de difusión se obtiene $DL = \frac{V_{CO}}{P_{ACO}}$

La técnica más utilizada es el método de respiración única (Fig. 3).

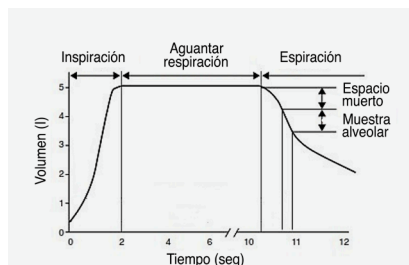


Figura 3. Adaptado de Salcedo Posadas Medición de la difusión de CO (4). Técnica de respiración única. Exhalación hasta volumen residual, posterior inspiración rápida hasta capacidad pulmonar total (CPT) de una mezcla de gas con CO, He y O₂. Retención de respiración por 10 segundos en CPT y exhalación rápida final. Permite medir concentración final de CO y Helio (He). He: Gas inerte. No difunde por membrana alvéolo-capilar, su medición permite conocer el volumen alveolar y la concentración de CO alveolar.

APLICACIÓN CLÍNICA

Se describirá un caso clínico. Paciente de sexo femenino de 11 años que presenta Xantostomatoma anaplásico temporal izquierdo, que requirió cirugía resectiva, radioterapia lo-

calizada y quimioterapia. Luego de un año de seguimiento desarrolla tos húmeda intermitente, por lo cual recibe varios cursos de tratamientos antibióticos y se realiza una tomografía axial computada de tórax que muestra discreta presencia de imágenes de engrosamiento intersticial bilateral. La paciente presenta recaída de la enfermedad primaria y reinicia quimioterapia (temozolomida, bevacizumab y lomustina), manifestando en los 3 meses posteriores disnea de pequeños esfuerzos que la limita incluso en actividades básicas diarias. Se realiza espirometría que muestra limitación restrictiva leve y pletismografía que muestra capacidad pulmonar total normal. Se solicita DLCO cuyos valores se muestran a continuación:

Hemoglobina: 10,9 g/100 ml

DLCO anterior:	Si: ()		No: (X)	
	Teórico	Observado	% de Teórico	
DLCO (ml/min/mmHg)	15,7	8,3	53	
DLCO (ml/min/mmHg) (CORREGIDO)	15,7	9,1	58	
VA (L)	2,5	2,7	107	
DLCO/VA (ml/min/mmHg/l)	6,2	3,4	54	
CV (L)	2,3	1,9	84	

Equipo PowerCube Series Body and Diffusion, Ganshorn.

Se observa DLCO con disminución moderada de la capacidad de difusión atribuible a daño de membrana alvéolo-capilar, lo que es indicativo de enfermedad pulmonar intersticial secundario probablemente a quimioterapia utilizada.

CONCLUSIONES

Los mecanismos que determinan la difusión de oxígeno y dióxido de carbono en la membrana alveolo-capilar nos permiten entender el comportamiento de estos gases ante situaciones de estrés (por ejemplo ejercicio), pero además facilita la comprensión en aquellas enfermedades que comprometen el espacio intersticial pulmonar.

REFERENCIAS

1. Levitzky MG. Diffusion of Gases and Interpretation of Pulmonary Function Tests. In Pulmonary Physiology. McGraw-Hill Education. 9th Edition. USA 2017, pag 1-11.
2. West JB, Luks A. Capítulo 3: Difusión. En Mendoza C. Fisiología Respiratoria Fundamentos. 10ma Edición. Philadelphia. Wolters Kluwer. 2016, pag 28 - 40.
3. Graham B, Brusasco V, Burgos F, Cooper B, Jensen R, Kendrick A, et al. ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. Eur Respir J 2017; 49: 16E0016.
4. Salcedo Posadas A, Villa Asensi JR, Mir Messa I, Sardon Pardo O, Larramona H. Medición de la difusión de CO (II): estandarización y criterios de calidad An Pediatr (Barc). 2015;83(2): 137.e1-137.e7.
5. Patiño J. F. Capítulo II: Fisiología de la Respiración. En Garrido A. Gases Sanguíneos. Fisiología de la Respiración e Insuficiencia Respiratoria Aguda. 7ma Edición. Bogotá, Editorial Medica Internacional LTDA. 2005, pag 37 - 90.
6. Berg M, Meyer R. Chapter 14: Gas Exchange and Acid-base Physiology. In Meloni D. Pediatric Respiratory Medicine. 2nd Edition. Philadelphia, Mosby Inc. 2008, 179 - 200.
7. Hegewald M. Diffusing Capacity. Clin Rev Allerg Immunol 2009; 37:159-166.
8. Caviedes I, Borzone G, Briceño C, Mercado G, Schönfeldt P, Céspedes J. Estandarización de la prueba de capacidad de difusión de monóxido de carbono. Rev Chil Enf Respir 2014; 30:145-155.
9. Kim T-O, Oh I-J, Kang H-W, Chi S-Y, Ban H-J, Kwon Y-S et al. Temozolomide-Associated Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia Successfully Treated with High-Dose Corticosteroid. J Korean Med Sci 2012; 27: 450-453
10. Li Li, Mok H, Jhaveri P, Bonnen M, Sikora A, Eissa N et al. Anticancer therapy and lung injury: molecular mechanisms. Expert Rev Anticancer Ther. 2018 October; 18(10): 1041-1057.