

Correspondencia

Sivori Martín

Urquiza 609. Hospital Gral de Agudos

"Dr.J.M.Ramos Mejía" Buenos Aires. Argentina.

e-mail: sivorimartin@yahoo.com

Recibido: 09/08/2010

Aceptado: 14/02/2011

Importancia de la corrección de la KCO Informada Computarizada en pacientes con volumen alveolar disminuido

Autores: Martínez Fraga Alejandro, Sivori Martín, Delgadillo Sergio, César Saenz. Laboratorio Pulmonar Unidad de Neumotisiología, "Hospital Ramos Mejía". Buenos Aires. Argentina

Resumen

La disminución del factor de transferencia de monóxido de carbono (TLCO) y del Volumen Alveolar (VA) no es uniforme. Los informes de los equipos computarizados entregan un valor de KCO que no toma en cuenta este detalle.

Objetivo: Realizar el cálculo de KCO a través de la corrección de Stam (J Apply Physiol 1994) y compararlas con las informadas por el software de un equipo de laboratorio pulmonar computarizado reconocido (Collins).

Material y Método: Fueron incluidos pacientes consecutivos derivados al Laboratorio Pulmonar de la Unidad para realizar una prueba de TLCO por enfermedad intersticial pulmonar entre Enero y Junio de 2008. Se realizaron las pruebas según recomendaciones ATS/ERS por el método de respiración única y con el método de toma de muestra de Ogilvie. Se analizó la KCO según lo informa el software del equipo Collins Plus/SQL System (1995 Warren Collins), y luego se lo recalculó corregida según el cálculo de Stam (J Apply Physiol 1994). Se incluyó en este análisis si tenían <80% del volumen alveolar predicho.

Resultados: Fueron evaluados 15 pacientes (media edad: 57.5 ± 12.9 años, sexo femenino 66.7%) con enfermedad intersticial.

La media de VA fue 3.5±0.8 L(64.3±11.6%). La media de KCO informada a través del software fue 4.2± 1.3ml/min/mmHg/L. La media de KCO corregida fue 3.7 ± 1.2ml/min/mmHg/L (Δ 11.8±3.8, rango: 6.8%-21.1%).

Se observó una relación lineal y negativa entre el %VA y el delta de KCO corregida/informada ($r^2 = -0.99$)

La elección de diferentes tablas de valores normales de VA altera hasta 12% el valor de la misma, pero la KCO corregida se altera en grado mínimo (3%).

Conclusiones: Cuando el VA está disminuido, se debe realizar la corrección del informe computarizado de la KCO, porque se observa una diferencia promedio del 12%, sobreestimando la real KCO del paciente. Otros factores, como la tabla de valores predictivos de VA, influencia muy poco la corrección de KCO.

Palabras claves > Difusión de CO, Factor de Transferencia de CO, VA, KCO, TLCO/VA

Abstract

Importance to adjust computerized informed KCO in patients with low alveolar volume

The decrease of the Transfer Factor of the Lung for Carbon Monoxide (TLCO) and the Alveolar Volume (VA) is not uniform. Software of lung computed machine informs the carbon monoxide transfer coefficient TLCO/VA (KCO) by calculating the ratio without adjusting for that assumption.

Objectives: To calculate KCO using a correction by the Stam's equation (J Apply Physiol 1994), to compare the corrected KCO with the result informed by the software of Collins

lung laboratory equipment, and to evaluate the impact of using different predictive tables of VA in the estimates of KCO.

Materials: Consecutive patients with interstitial lung disease who attended the Lung Laboratory to perform the TLCO between January and June 2008 were included in the study. TLCO was performed according to ATS/ERS recommendations by the single-breath and Ogilvie methods. KCO was calculated by the software of Collins Plus/SQL System (1995 Warren Collins), and then recalculated by Stam's equation. Only patients with less than 80% of VA predictive value were included.

Results: 15 patients with interstitial lung disease were evaluated (age: 57.53 ± 12.93 years old, female: 66.66%).

The mean VA was 3.55 ± 0.83 L ($64.33 \pm 11.56\%$) and the mean KCO informed by software was 4.17 ± 1.31 ml/min/mmHg/L. The corrected KCO was 3.76 ± 1.33 ml/min/mmHg/L ($\Delta 11.84 \pm 3.84$, range: 6.82%-21.1%). It was observed a negative and lineal relation between %VA and Δ KCO corrected/informed ($R^2 = -0.99$).

The election of different tables of VA normal values distorts up to 12% the individual values, but the corrected KCO is little modified (3%).

Conclusion: When the VA is reduced, the correction of the KCO must be performed, to avoid on average a 12% overestimate. Other factors such as the election of VA predictive tables have little influence on the KCO correction.

Key words > Carbon Monoxide Coefficient, TLCO, VA, KCO, TLCO/VA, DLCO

En la actualidad el uso de la prueba de transferencia de monóxido de carbono (TLCO) es una herramienta indispensable para el estudio de importantes patologías respiratorias¹⁻³. Existen varias técnicas para la realización de la misma así como equipos con diferentes *softwares* capaces de obtener valores de TLCO, volumen alveolar (VA) y KCO (coeficiente TLCO/VA). Se ha demostrado que la disminución de la TLCO y del VA en condiciones patológicas no es lineal, y depende del patrón de reducción del VA, sino que el descenso de la TLCO corresponde a 1/3 del descenso del VA^{4, 5}. Los informes de los equipos computadorizados entregan un valor de KCO que no toma en cuenta este detalle sino que otorgan como resultado la simple relación matemática entre ambas variables.

El objetivo primario de este estudio fue estimar la KCO a través de la ecuación de corrección de Stam y compararla con la informada por el software de un equipo de laboratorio pulmonar computadorizado en pacientes con enfermedad intersticial y el VA disminuido⁶. Secundariamente se evaluó el impacto del uso de diferentes tablas de valores predictivos del VA en la ecuación de corrección de Stam para la estimación de KCO.

Material y Métodos

Fueron incluidos 15 pacientes consecutivos derivados al laboratorio pulmonar de la Unidad de Neumonología del Hospital J.M. Ramos Mejía para realizar una prueba de TLCO por enfermedad intersticial pulmonar entre Enero y Junio de 2008 que presentaban un VA menor al 80% del valor predicho. Todos los pacientes se hallaban clínicamente estables al momento del estudio y no habían presentado ninguna infección respiratoria, exacerbación de enfermedad de base ni internaciones en los últimos 12 meses. Se realizaron las pruebas según recomendaciones ATS/ERS por el método de respiración única y con el método de toma de muestra de Ogilvie¹. Se obtuvo la KCO según lo informa el software del equipo Collins Plus/SQL System (1995 Warren Collins). Luego con el valor de VA y TLCO se recalculó según la ecuación de Stam, la KCO⁶. Se detalla a continuación la ecuación usada:

$$\frac{[100 - (100 - \%VA \text{ hallado})/3]}{100} \times \text{KCO informada por el software}$$

Ejemplo:

Paciente con: %VA: 60%; KCO informada: 3.9 ml/min/mmHg/L

$$\frac{[100-(100-60/3)] \times 3,91}{100} = 3,38 \text{ ml/min/mmHg/L}$$

Se utilizó como tabla de valores predictivos para TLCO a la de Gaensler y col., y para el VA de Knudson y col.^{7,8}.

Para el objetivo secundario se usaron la tablas de predictivos de VA de Knudson, Miller y Roca^{7,9,10}.

Se utilizaron técnicas convencionales y de correlación lineal de Spearman siendo la p significativa menor a 0.05.

Resultados

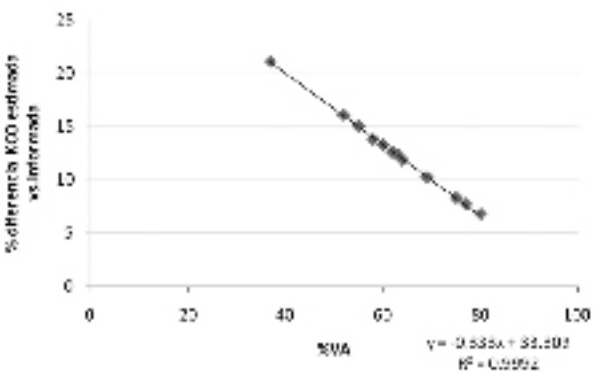
Fueron evaluados 15 pacientes (media edad: 57.5 ± 12.9 años, sexo femenino 66,66%) con enfermedad intersticial.

La media de VA fue 3.5 ± 0.8 L(64.3±11.5%). La media de KCO informada a través del software fue 4.1±1.3ml/min/mmHg/L. La media de KCO corregida fue 3.7 ± 1.2ml/min/mmHg/L (Δ 11.8±3.8, rango: 6.8%-21.1%).

En la Figura 1 se presenta la relación inversa entre el %VA y el cociente KCO corregida/informada.

Impacto de la elección de tablas de valores predictivos de VA sobre la KCO corregida

Se informa en la Tabla 1, para cada sexo, el VA en L, y los valores en porcentaje de VA predicha de



p<0.00001

Figura 1: Relación entre el porcentaje del VA y el cociente KCO corregida/informada.

cada una de las cuatro tablas de referencia, y sus correspondientes KCO corregidas.

Discusión

Se ha demostrado en nuestra experiencia que existen diferencias entre los datos otorgados por el equipo computadorizado en el informe de KCO, con la estimación numérica obtenida de la ecuación de Stam para ese cociente. No se observaron cambios significativos en la estimación de KCO de acuerdo con la elección de alguna de las tablas de valores predictivos del VA.

Marie y August Krogh, en Dinamarca, desarrollaron el método de respiración única para evaluar la TLCO en el pulmón, publicándolo en 1915^{11,12}. La TLCO es calculada partir de dos determinaciones directas: la medición del VA y de la kco. La kco es la constante de caída exponencial de la concentración fraccional de CO en un tiempo de apnea, y no debe ser confundido con el cociente entre TLCO y VA, que se denomina KCO (con mayúscula), o coeficiente de transferencia o constante de Krogh¹⁻¹².

La fisiología de la prueba de TLCO está resumida en la ecuación de Roughton-Foster, la cual involucra dos factores: la conductancia de la membrana (DM) y la del glóbulo rojo (ΘVc, Vc es el volumen capilar pulmonar y Θ es el ritmo de transferencia de CO al glóbulo rojo), según fórmula^{1,2}: 1/DL=1/DM+1/ΘVc.

Tabla 1: Valores predictivos de porcentaje del VA según tablas publicadas y la correspondiente KCO corregida

Sexo Masculino	%VA predicho	KCO corregida
Tabla de Valores Predictivos		
		(ml/min/mmHg/L)
Knudson ¹⁰	60.8±17.5	3±0.9
Miller ¹¹	63.3±18.3	3±0.9
Roca ⁹	68.4±18.8	3.1±0.9
Δ Knudson vs. Roca	12.4%	3%
Sexo Femenino		
Tabla de Valores Predictivos		
Knudson ¹⁰	67.3±7.3	4±1.2
Miller ¹¹	67.6±7.2	4±1.2
Roca ⁹	75.4±7.8	4.1±1.2
Δ Knudson vs. Roca	12%	3%

El factor ΘVc parece ser el factor del cual depende en mayor medida la resistencia a la transferencia (70-80%) según recientes publicaciones¹³. Así la TLCO y la KCO son índices que permiten evaluar la microcirculación pulmonar¹³. La TLCO depende de la edad, sexo, pero especialmente de la altura, factor principal en la determinación del VA. Pero la KCO es independiente del género y sólo está afectada por la edad.

La relación entre KCO y VA está estudiada en sujetos normales desde 1959¹⁴. La TLCO y la KCO son determinadas a Capacidad Pulmonar Total (TLC) por debajo del valor de TLC predicho¹. Es bien conocido que el volumen pulmonar influencia la TLCO y KCO. En pacientes con enfermedades restrictivas, la KCO debe ser referenciada a la TLC del paciente⁴. Recientemente Chin y col proponen ajustarlo al cociente $\%VA/TLC$ ¹⁵. Ante volúmenes pulmonares bajos, la TLCO disminuye y la KCO aumenta de forma lineal¹⁶. Johnson demostró que se necesita una disminución del 24% del VA para disminuir la TLCO 10% e incrementar la KCO 24%¹⁷. Así, cuando el volumen pulmonar está por debajo de la TLC, no ajustar las ecuaciones implica subestimar la TLCO y sobreestimar la KCO, como sucede en las enfermedades intersticiales. A medida que se va reduciendo el volumen pulmonar, esta relación en la reducción se magnifica, llevando a incrementos de la KCO muy pronunciados (cuando el VA se reduce por debajo al 50% de la TLC)^{13,15, 16}. En ausencia de obstrucción al flujo aéreo, la medición por respiración única del VA, se aproxima a la de la TLC menos el espacio muerto anatómico (cerca de 200 ml, $94\% \pm 7\%$)¹⁸. En presencia de obstrucción al flujo aéreo, el VA es considerablemente menor que la verdadera TLC¹⁹. Cuando el VA es menor al 85% de la TLC pletismográfica, la heterogenicidad está presente¹⁹. Se ha propuesto un algoritmo utilizando el análisis conjunto de la reducción de TLCO, KCO baja (alteración membrana alveolocapilar) con y sin $VA/TLC < 85\%$, y KCO normal con y sin $VA/TLC < 85\%$ ²⁰⁻²¹. Así, las enfermedades que se presentan con KCO disminuída son aquéllas que afectan la microvasculatura pulmonar como el enfisema, las enfermedades intersticiales, hipertensión pulmonar, vasculitis, shunts intrapulmonares y anemia¹³. Por otra parte, aquellas enfermedades que presentan KCO aumentada se deben a pérdida de unidades alveolares como las resecciones pulmonares o atelectasia; la incompleta expansión pulmonar en

enfermedades pleurales, neuromusculares o de caja torácica; hemorragia alveolar, asma y policitemia^{13, 17}. Johnson sugiere que se debe informar siempre el valor predictivo del VA y los valores de TLCO y KCO sin ajustar y ajustándolo al VA del paciente, e interpretar según el mecanismo fisiopatológico implicado en el paciente¹⁷.

Cotes hace ya muchos años había determinado el diferente impacto en la disminución de la TLCO y VA en patologías restrictivas²⁰. Stam y col. en 55 voluntarios sanos entre 20 y 85 años, demostraron que la caída de TLCO y VA no eran uniformes pero ambas correlacionaban positivamente, en cambio la KCO presentaba una correlación lineal negativa que era menos marcada que la hallada por los mismos autores en 13 pacientes más jóvenes, postulando la dependencia de la edad en los cambios de volumen sobre la KCO^{4,6}. De los 13 pacientes, en 6 (46%) se tuvo que corregir la KCO por deterioro del VA⁴. La corrección en el estudio de Stam en los pacientes con restricción pulmonar fue del 10%⁴.

Todos los equipos computadorizados y en general todos los médicos que informan TLCO basan sus conclusiones en la relación matemática no corregida que entrega el software del equipo. En nuestro país, Sobrino y col. publicaron una excelente revisión crítica sobre el tema ejemplificando acerca de la importancia de realizar la corrección en el informe de la KCO⁵. La Sociedad Respiratoria Europea y la Americana en la normatización de la prueba sugieren ajustar la KCO a VA del paciente¹.

Stam tomó la caída de 10% en la TLC, como punto de corte, para evaluar la necesidad de corrección de la KCO⁴. En la Figura 1, se observa que la corrección de la KCO se justifica en pacientes que presentan enfermedad restrictiva (disminución del VA <80%).

Otros factores, como la elección de la tabla de valores predictivos de VA, podrían influenciar la corrección de la KCO. No existe en la literatura reporte alguno sobre su impacto. En nuestro estudio si bien se observó que la elección de las tablas de valores predictivos de VA podría generar una diferencia de hasta 12% del VA, la variación en la estimación de la KCO es muy pequeña (<3%), sin diferencias entre el género (Tabla 1).

En conclusión, creemos que es conveniente asociar al informe de la TLCO la evaluación de la KCO corregida en pacientes con el VA disminuido para determinar si la anormalidad de la TLCO es

debido a problemas de intercambio gaseoso o pérdida del volumen pulmonar^{1, 5, 22, 24}. Mucho debate se ha generado en la literatura entre defensores y detractores de la presencia en el informe de TLCO de la KCO²²⁻²⁴. La corrección tendría relevancia clínica en pacientes con patologías respiratorias con VA disminuido, en los que la interpretación de la TLCO y la KCO pueden ayudar a entender mejor la fisiopatología y ser un factor determinante en la toma de decisiones. La elección de una tabla de valores predictivos de VA no afectaría su cálculo.

Conflicto de Intereses: Los autores no presentan ningún conflicto de intereses con el contenido de este artículo.

Bibliografía

1. ATS/ERS Task Force: Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J* 2005; 26: 720-35.
2. Miller WF, Scacci R, Gast LR. Diffusion. Laboratory evaluation of pulmonary function. Philadelphia: JB Lippincott Co.; 1987: 398-440.
3. Plumer A.. The carbon monoxide diffusing capacity: clinical implications, coding, and documentation. *Chest* 2008; 134: 663-7.
4. Stam H, Splinter TA, Versprille A. Evaluation of pulmonary diffusion capacity in patients with a restrictive lung disease. *Chest* 2000; 117: 752-7.
5. Sobrino E, Roncoroni A, Quadrelli S. Reevaluación de la interpretación de la capacidad de difusión pulmonar: influencia del volumen alveolar en sujetos con disminución del volumen pulmonar. *Rev Arg Med Respiratoria* 2003; 3: 51-7.
6. Stam H, Hrachovina V, Stijnen T, Versprille A. Diffusing capacity dependent on lung volumen and age in normal subjects. *J Appl Physiol* 1994; 76: 2356-63.
7. Knudson RJ, Kalterborn WT, Knudson DE, Burrows B. The single-breath carbon monoxide diffusing capacity: reference equations derived from a healthy nonsmoking population and effects of hematocrit. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 805-11.
8. Gaensler EA, Smith AA. Attachment for automated single breath diffusion capacity measurement. *Chest* 1973; 63: 136-45.
9. Roca J, Rodríguez Roisin R, Cobo E, Burgos F, Perez J, Clausen JL. Single breath carbon monoxide diffusing capacity prediction equations from a mediterranean population. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 1026-32.
10. Miller A, Thornton JC, Warshaw R, Anderson H, Teirstein AS, Selikoff IJ. Single breath diffusing capacity in a representative sample of the population of Michigan, a large industrial state. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127: 270-7.
11. Krogh A, Krogh M. Rate of diffusion into lungs of man. *Skand Arch Physiol* 1909; 23: 236-47.
12. Krogh M. The diffusion of gases through the lungs of man. *J Physiol (Lond)* 1915; 49:271-96.
13. Hughes JM. The single breath transfer factor (TLCO) and the transfer coefficient (KCO): a window onto the pulmonary microcirculation. *Clin Physiol & Func Im* 2003; 23: 63-71.
14. McGrath MW, Thomson ML. The effect of age body size and lung volume change on alveolar-capillary permeability and diffusing capacity in man. *J Physiol (Lond)* 1959; 146: 572-82.
15. Chinn DJ, Cotes JE, Flowers R, Marks AM, Reed J. Transfer factor (diffusing capacity) standardized for alveolar volume: validation, reference values and applications of a new linear model to replace KCO (TLCO/VA). *Eur Respir J* 1996; 9: 1269-77.
16. Lipscomb DJ, Patel K, Hughes JM. Interpretation of increases in the transfer coefficient for carbon monoxide (TLCO/VA or KCO). *Thorax* 1978; 33: 728-33.
17. Johnson D. Importance of adjusting carbon monoxide diffusing capacity (DLCO) and carbon monoxide transfer coefficient (KCO) for alveolar volume. *Respir Med* 2000; 94: 28-37.
18. Roberts CM, Macrae KD, Seed WA. Multi-breath and single breath helium dilution lung volumes as a test of airway obstruction. *Eur Respir J* 1990; 3: 515-20.
19. Cotes JE. Assessment of distribution of ventilation and of blood flow through the lung. In: Cotes JE, editor. Lung function. Assessment and application in medicine. Oxford: Blackwell Scientific Publications ;1993: 213-62.
20. Miller WF, Scacci R, Gast LR. Diffusion Laboratory evaluation of pulmonary function. Philadelphia: JB Lippincott Co; 1987: 398-440.
21. Van der Lee I, Zanen P, Van den Bosch JMM, Lammers JW. Pattern of diffusion disturbance related to clinical diagnosis: the KCO has no diagnostic value next to DLCO. *Respir Med* 2006; 100: 101-109.
22. Hughes JM, Chinn DJ, Cotes JE, Reed JW. Transfer factor standardized for alveolar volume. *Eur Respir J* 1997; 10: 764-65.
23. Cotes JE. Carbon monoxide transfer coefficient Kco (TL/VA): a flawed index. *Eur Respir J* 2001; 18: 893-8.
24. Hughes JM, Pride N. In defence of the carbon monoxide transfer coefficient KCO (TL/VA). *Eur Respir J* 2001; 17: 168-74.