

CAPACIDAD DE DIFUSION DE MONOXIDO DE CARBONO. PRINCIPIOS TEORICOS, FORMAS DE MEDICION Y APLICACIONES CLINICAS

Sebastián de los Santos Sastre.

Unidad de Neumología. Servicio de Medicina Interna. Hospital Comarcal Infanta Elena. Carretera Sevilla-Huelva, s/n. Huelva.

INTRODUCCION

La difusión de gases a nivel pulmonar ha sido uno de los aspectos de la fisiología respiratoria que más controversia y discusión ha originado. Así, a principios de este siglo se pensaba que el paso de oxígeno desde el alveolo hacia el capilar pulmonar se producía tanto por difusión pasiva como por secreción activa⁽¹⁾. Esta idea se mantuvo hasta que, en el año 1914, Marie Krogh realizó la primera medición de la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO)⁽²⁾, demostrando que el paso de gases se producía simplemente por difusión pasiva desde un lugar con mayor presión parcial hasta otro con menor presión. Sin embargo, la determinación de la DLCO no tuvo aplicaciones clínicas reales hasta que Ogilvie et al describieron y estandarizaron, en 1957, la medición de la DLCO por el método de respiración única⁽³⁾. A partir de esa fecha la determinación de la DLCO se extendió progresivamente hasta convertirse en un test rutinario dentro de la fisiopatología respiratoria⁽⁴⁻⁶⁾.

No obstante, y a pesar de la frecuencia con que actualmente se realizan mediciones de la DLCO, sigue siendo este parámetro uno de los de más difícil comprensión e interpretación, sobre todo para el neumólogo clínico no dedicado especialmente al laboratorio de función pulmonar. Las dificultades probablemente se deban, por una parte, al desconocimiento de los principios teóricos de una técnica que, en principio, puede parecer algo engorrosa y, por otra, a las múltiples variables que influyen la medición de la DLCO. Si a ello unimos el hecho de que la DLCO no se altera de forma constante ni uniforme en determinadas patologías (por ejemplo, en neumopatías intersticiales) ni se correlaciona con la intensidad de la afectación parenquimatosa demostrada histológicamente, resulta mucho más comprensible que su utilidad real y correcto significado sigan siendo, a veces, mal entendidos.

PRINCIPIOS TEORICOS

La difusión de gases a través de membranas viene descrita por la ley de Fick⁽⁷⁾:

$$\dot{V}_{\text{gas}} \propto \frac{S}{E} \times D \times (P_1 - P_2), \text{ siendo } D \propto \sqrt{\frac{\text{solubilidad}}{\rho \text{ molecular}}}$$

Según esta ley pues la velocidad de paso o flujo de un gas (V_{gas}) es directamente proporcional a la superficie de la membrana (S), a la diferencia de presión de dicho gas entre ambos lados de la membrana ($P_1 - P_2$) y a una constante de difusión (D), e inversamente proporcional al espesor de la membrana (E). A su vez la constante de

difusión es directamente proporcional a la solubilidad del gas en la membrana e inversamente proporcional a la raíz cuadrada de su peso molecular.

En el caso del oxígeno y anhídrido carbónico, los dos gases de mayor importancia en patología respiratoria, se sabe que el CO_2 difunde a través de la membrana alveolocapilar unas 20 veces más rápido que el O_2 debido a que, teniendo ambos similar peso molecular, la solubilidad del CO_2 es mucho mayor que la del O_2 . Sin embargo, si los factores que están contenidos en la ley de Fick fuesen los únicos que realmente influyeran en la difusión o transferencia de gases en el pulmón, nos encontraríamos con diversas situaciones en las que no sería posible explicar por qué determinados gases difunden, a través de la membrana alveolocapilar, con más facilidad que otros.

Por ello se ha de tener presente que, además de los factores expresados en la ley de Fick, a los que se podrían denominar «factores de membrana», existen otros, que dependen exclusivamente del volumen de sangre contenido en los capilares pulmonares y de la velocidad de reacción química de cada gas con la hemoglobina, que influyen notablemente en la difusión.

La importancia de cada uno de estos factores se entiende fácilmente si analizamos el comportamiento de dos gases como el óxido nítrico y el monóxido de carbono (Fig. 1). En el caso de óxido nítrico vemos que cuando la sangre capilar entra en contacto con un alveolo, en el que existe N_2O a una presión parcial determinada, se produce inicialmente un paso rápido de dicho gas desde el alveolo hacia el capilar pulmonar. Sin embargo, debido a la escasa afinidad que el N_2O tiene para unirse con la hemoglobina, prácticamente todo el gas que atraviesa la membrana se va disolviendo en la sangre del capilar pulmonar y, por lo tanto, se produce un ascenso rápido de la presión

parcial de N_2O en el capilar hasta que, cuando aún no ha transcurrido un tercio del tiempo total de contacto entre la sangre capilar y el alveolo, se igualan las presiones parciales de dicho gas entre ambos lados de la membrana con lo que, evidentemente, cesa la difusión o transferencia al no existir un gradiente de presión que impulse al N_2O desde el alveolo hacia el capilar. En este caso la velocidad de paso o capacidad de difusión del óxido nítrico no está limitada por la superficie, espesor, constante de difusión ni gradiente de presión, como refleja la ley de Fick, sino fundamentalmente por la velocidad de reacción de este gas con la hemoglobina. Por ello se dice que, en estas circunstancias, la transferencia del N_2O está limitada, no por «factores de membrana» sino por «factores circulatorios».

En el caso del monóxido de carbono la situación es totalmente opuesta. Como se puede ver en la figura 1, cuando la sangre capilar entra en contacto con un alveolo que contiene CO , se produce un paso de este gas desde el alveolo hacia el capilar, sin que la presión parcial de CO en el capilar suba apenas durante todo el tiempo en que permanece en contacto sangre capilar y alveolo. Por ello, dado que existe permanentemente un gradiente de presión entre ambos lados de la membrana, el CO sigue difundiéndose sin dificultad. Esta situación se explica porque el monóxido de carbono, al contrario que el óxido nítrico, tiene una enorme afinidad por la hemoglobina, de modo que

FIGURA 1

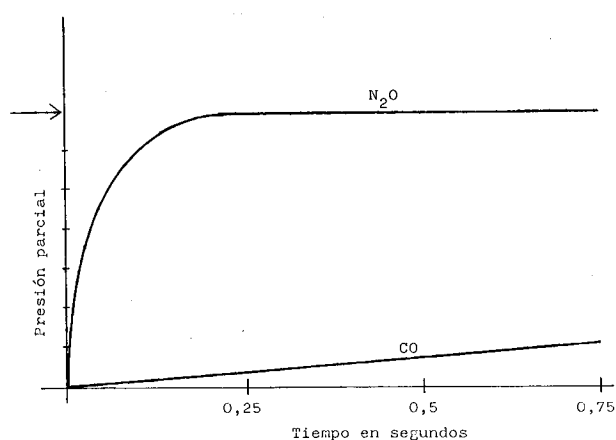


Figura 1: Cambios de la presión parcial de N_2O y CO en el capilar pulmonar durante el tiempo de contacto entre sangre capilar y alveolo. La flecha indica la presión a nivel alveolar de N_2O o CO .

prácticamente todo el CO que difunde desde el alveolo se une en el capilar a la hemoglobina y sólo una mínima proporción se disuelve en sangre, con lo que el ascenso de la presión parcial de CO en el capilar es muy pequeño. En estas circunstancias se dice que la transferencia de CO está limitada fundamentalmente por <<factores de membrana>> y no por <<factores circulatorios>>. Precisamente por esta peculiar característica es el monóxido de carbono, como se verá posteriormente, el gas que se utiliza para la medición de la capacidad de difusión.

Así pues, hay que tener siempre presente al interpretar la capacidad de difusión de diversos gases, que ésta depende, no sólo de la facilidad con que el gas atraviesa la membrana alveolocapilar, sino también del volumen de sangre capilar y de la velocidad de reacción química del gas en cuestión con la hemoglobina. Estos dos factores quedan relacionados, de forma simplificada, según la fórmula propuesta por Roughton y Forster⁽⁸⁾:

$$\frac{1}{DL} = \frac{1}{Dm} + \frac{1}{Vc \times \theta}$$

donde DL es la capacidad de difusión total del pulmón y, por analogía con la terminología eléctrica, su inversa como está expresado en la fórmula representaría la resistencia total al paso o transferencia de gases, que a su vez sería la suma de la resistencia ofrecida por los factores de membrana (Dm) y la resistencia ofrecida por los factores circulatorios, que dependerían del volumen de sangre capilar (Vc) y de la velocidad de reacción del gas con la hemoglobina⁽⁸⁾. En el caso del CO, el valor de θ depende del nivel de hemoglobina (a mayor nivel de hemoglobina mayor será θ) y de la presión parcial alveolar de oxígeno (a mayor presión de O₂ menor será θ).

La resistencia ofrecida por cada uno de estos dos componentes por separado es posible medirla en el sujeto vivo, aunque debido a la complejidad de la técnica sólo se utiliza en estudios experimentales o de investigación. De forma muy resumida la medición consiste en determinar la capacidad de difusión de CO, según técnica estandarizada, con bajas concentraciones de O₂ (10- 12 %) y, posteriormente, con altas concentraciones (40-100%). Cualquier variación en el valor de la DLCO al modificar la concentración de O₂ se deberá exclusivamente a variaciones en θ , ya que ni Dm ni Vc se modifican. Basados en este principio, y mediante una serie de cálculos matemáticos, se llega a determinar el valor de 1/Dm y de 1/Vc x θ , comprobándose que en el sujeto sano, cuando la presión alveolar de oxígeno es normal, la resistencia ofrecida por cada uno de estos dos componentes es aproximadamente la misma⁽⁹⁾.

MÉTODOS DE MEDICIÓN DE LA DLCO

Para poder entender correctamente cualquier método de medición de la DLCO es necesario de nuevo recordar la ley de Fick:

$$\dot{V}_{\text{gas}} \propto \frac{S}{E} \times D \times (P_1 - P_2)$$

Sin embargo, en una estructura tan compleja como el pulmón, no es posible determinar en el sujeto vivo ni la superficie ni el espesor de la membrana alveolocapilar. Por ello la ley de Fick se replantea agrupando bajo el término DL o capacidad de difusión al producto $S / E \times D$, de modo que la fórmula quedaría así:

$$\dot{V}_{\text{gas}} = DL \times (P_1 - P_2) \text{ y despejando:}$$

$$DL = \frac{\dot{V}_{\text{gas}}}{(P_1 - P_2)}$$

dado que es el monóxido de carbono el gas que se utiliza para la medición de la capacidad de difusión:

$$DLCO = \frac{\dot{V}_{\text{CO}}}{P_1 - P_2}$$

donde P_1 representa la presión alveolar de CO y P_2 la presión capilar de CO. Sin embargo, como se vió antes, la presión capilar de CO se puede considerar cero, por lo que el denominador quedaría reducido a P_2 .

$$DLCO = \frac{\dot{V}_{\text{CO}}}{p_{\text{Alv CO}}}$$

Así pues, cualquier método por el que se determine la DLCO ha de calcular, necesariamente, por una parte la velocidad o flujo de CO desde el alveolo hacia el capilar y, por otra, la presión alveolar de CO.

Método de respiración única (single-breath)

Este método es, sin lugar a dudas, el más ampliamente usado en la actualidad. Su descripción y estandarización corresponde a Ogilvie et al⁽³⁾ y es una modificación técnica del método previamente descrito por Marie Krogh², del que no se diferencia más que en la adición de helio a la mezcla de gases inspirados, con lo que se puede determinar el volumen alveolar al que se realiza la prueba y las concentraciones iniciales a nivel alveolar de helio y monóxido de carbono.

La técnica consiste en realizar inicialmente una espiración forzada hasta volumen residual y, posteriormente, una inspiración rápida hasta capacidad pulmonar total. El gas inspirado corresponde a una mezcla que contiene un 0,3% de CO, un 10% de Helio, un 21% de Oxígeno y el resto nitrógeno. Tras haber inspirado dicha mezcla hasta TLC, se mantiene la respiración durante unos 10 segundos aproximadamente (tiempo de apnea) y, finalmente, se realiza una espiración rápida, eliminándose la parte inicial de la misma (750-1000 c.c.) considerada como volumen de gas correspondiente al espacio muerto que no ha intervenido en la transferencia de gases, recogiendo los siguientes 500-1000 c.c. como muestra de gas alveolar. En esta muestra de gas alveolar recogida se mide la concentración de helio y, mediante analizadores de infrarrojos, la concentración de CO. Con los datos así obtenidos se calcula, tras una serie de pasos matemáticos intermedios, la capacidad de difusión de monóxido de carbono según la siguiente fórmula:

$$DLCO = \frac{60}{t} \times \frac{VA}{PB-47} \times \log_n \frac{[CO_o]}{[CO_i]}$$

donde t es el tiempo de apnea en segundos, VA es el volumen alveolar al que se realiza la prueba en mililitros y condiciones STPD, PB es la presión barométrica, 47 representa el valor de la presión de vapor de agua, (CO 0) es la concentración de CO a nivel alveolar al inicio de la prueba, antes de que se haya producido ningún paso de dicho gas hacia el capilar, y (COt) es la concentración alveolar de CO al final del tiempo de apnea, es decir la concentración de CO medida en la muestra de gas alveolar. Las unidades en las que se expresa la DLCO son ml de CO que difunden por minuto y por cada mmHg de diferencia de presión parcial de CO entre el alveolo y el capilar (ml x min⁻¹ x mmHg⁻¹).

Sin embargo, si se analiza la fórmula por la que se calcula la DLCO se puede observar que existen dos valores, el VA y la [CO 0], que no se han medido directamente durante la realización de la prueba. Por ello, es necesario calcular estos dos datos de forma indirecta. Para calcular el VA nos podemos basar en la propiedad que tiene el helio de ser un gas inerte y, por lo tanto, no atravesar la membrana alveolocapilar, por lo que ha de existir necesariamente, en un sistema cerrado como el que se ha utilizado para medir la DLCO, la misma cantidad de helio al inicio y al final de los 10 sg. de apnea, de modo que

$$[\text{He}_{\text{ins}}] \times (\text{Vinsp}-\text{VD}) = [\text{He}_{\text{alv}}] \times \text{VA}$$

$$\text{VA} = \frac{[\text{He}_{\text{ins}}] \times (\text{Vins}-\text{VD})}{[\text{He}_{\text{alv}}]}$$

Por otra parte, la (CO 0) se calcula si partimos del hecho de que la relación

$$\frac{[\text{CO}_0]}{[\text{CO}_{\text{ins}}]} = \frac{[\text{He}_{\text{alv}}]}{[\text{He}_{\text{ins}}]}$$

de donde se deduce que

$$[\text{CO}_0] = \frac{[\text{He}_{\text{alv}}] \times [\text{CO}_{\text{ins}}]}{[\text{He}_{\text{ins}}]}$$

Los principales inconvenientes de la técnica de respiración única para determinar la DLCO son que, aunque su realización es relativamente simple, requiere colaboración por parte del paciente y una capacidad vital superior a 1,3 litros. Además, como se comentará posteriormente, el valor de la DLCO se influencia por cambios en la velocidad de los flujos inspiratorios y espiratorios a los que se realiza la maniobra. Para intentar obviar este último aspecto, Graham et al, en 1980, describieron una modificación del cálculo de la DLCO utilizando 3 ecuaciones por separado, una para cada una de las fases de la maniobra: inspiración, apnea y espiración⁽¹⁰⁾. El principal inconveniente del cálculo de la DLCO por este método de 3 ecuaciones es que se precisan analizadores rápidos de infrarrojos, muy costosos, además de añadir una notable complejidad al cálculo matemático de la DLCO.

Método de reinhalación (rebreathing)

En este método el paciente inicialmente realiza una espiración hasta volumen residual y, posteriormente, respira a volumen corriente durante unos 30 sg. a una frecuencia respiratoria de unos 25-30 respiraciones/minuto a través de un sistema cerrado que contiene un volumen conocido de CO. La concentración de CO se monitoriza continuamente, calculándose el flujo de CO desde el alveolo al capilar pulmonar a partir de la velocidad con que desciende la concentración de CO en el sistema cerrado⁽¹¹⁻¹²⁾. Su principal ventaja respecto al sistema de respiración única es que no requiere colaboración por parte del paciente y se puede realizar en enfermos con capacidad vital baja. Por lo tanto, y aunque su uso se ha abandonado casi por completo, hay acuerdo casi unánime en que es el método de elección cuando no se pueda determinar la DLCO por el método de respiración única.

Método de estado estable (steady-state)

Este método consiste en hacer respirar al paciente durante varios minutos de una mezcla de gases que contiene CO a muy baja concentración (aproximadamente 0,1%) hasta que se alcanza un estado estable en el intercambio de CO. Posteriormente se colecciona, también durante varios minutos, una muestra de gas espirado, deduciéndose la velocidad de paso de CO desde el alveolo al capilar a partir de la diferencia entre la concentración de CO inspirado y espirado⁽¹¹⁻¹³⁻¹⁴⁾. Este método tiene importantes inconvenientes que lo hacen poco apropiado para uso clínico, sobre todo por verse influenciada la DLCO así medida por alteraciones del cociente V/Q.

VARIABLES EN LA MEDICION E INTERPRETACION DE LA DLCO

El gran número de variables que influyen en la medición de la DLCO pueden originar, en conjunto, variaciones de hasta un 41% en el valor de DLCO entre dos laboratorios distintos⁽¹⁵⁾. Por ello es fundamental que se llegue a un acuerdo para que la realización y cálculo por el método de respiración única sean idénticos en todos los laboratorios. En un intento de estandarización de la técnica, la ATS publicó hace 3 años una serie de recomendaciones para intentar obviar la enorme variabilidad interlaboratorio de este test⁽¹⁶⁾. A continuación se irán señalando, en cada apartado, las normas que se aconsejan en dicho proyecto de estandarización.

Volumen alveolar.- Sin lugar a dudas, el factor que más confusión y polémica ha originado en la medición de la DLCO es el volumen alveolar al que se realiza la prueba. Así, si se observa la fórmula por la que se calcula la DLCO se puede comprobar que el volumen alveolar está incluido en la misma. Por lo tanto, variaciones del VA modificarán el valor de la DLCO. De hecho se ha comprobado en múltiples estudios que, a medida que el VA al que se realiza la prueba aumenta, también lo hace la DLCO⁽¹⁷⁻²³⁾. Mediciones por separado de los dos componentes de la DLCO, el Dm y el Vc x 0, han mostrado que este último factor no se modifica al variar el volumen alveolar, siendo por lo tanto un aumento del Dm, debido a un aumento de la superficie alveolo capilar, el responsable del incremento de la DLCO cuando el VA se va haciendo mayor⁽¹⁷⁻¹⁹⁻²³⁻²⁴⁾. Esta interdependencia directa de la DLCO y VA dio lugar a la denominada constante de difusión para el monóxido de carbono o KCO, que representa la relación DLCONA. De esta forma se intenta corregir cualquier descenso de la DLCO no debido a enfermedad parénquimatosas, sino simplemente secundario a que el test se ha realizado a un volumen alveolar inferior al teórico. A pesar de la esperanza inicial que se depositó en el KCO, considerado como una auténtica constante 2, posteriormente se comprobó que su utilidad se ve reducida, sobre todo por el hecho de no ser realmente una constante, ya que el valor del KCO también se modifica al aumentar o disminuir el VA al que se realiza la prueba⁽¹⁷⁻²¹⁾. Así, cuando el VA aumenta, la DLCO también lo hace, pero en menor medida, con lo que, lógicamente, la relación DLCO/VA o KCO tiende a hacerse menor pues el denominador (VA) aumenta mucho más que el numerador (DLCO). Esto ocurre hasta que se alcanza un VA de

aproximadamente el 80% del teórico, momento a partir de cual aumentos del VA conllevan aumentos paralelos de la DLCO, manteniéndose pues constante a partir de dicho volumen el KCO⁽²⁵⁻²⁶⁾. Unos autores españoles propusieron otra constante de difusión que denominaron ZCO⁽²⁷⁾, con la cual relacionaban también DLCO y VA, aunque mediante una fórmula matemática bastante más compleja que la simple división. Ellos determinaron en 8 sujetos sanos la DLCO a distintos volúmenes alveolares y comprobaron que el valor de ZCO se mantenía constante a cualquier volumen alveolar, al contrario de lo que ocurre con el KCO. No obstante, tras este estudio preliminar, no se han realizado otros en los que comprobasen dichos resultados en pacientes con diversas patologías por lo que, al menos de momento, no se puede recomendar el uso de la constante ZCO de forma rutinaria.

En cualquier caso, y a pesar de todos los problemas que se derivan de la interpretación de la DLCO relacionada con el VA, no es posible emitir un juicio sobre un valor aislado de DLCO^(28,29) ya que como afirmaban los propios creadores de la técnica, es necesario disponer de información sobre el volumen alveolar al que se ha realizado la prueba para poder valorar correctamente la DLCO⁽³⁰⁾. Si no se tiene en cuenta este hecho podremos, en algunos casos, asumir que un sujeto presenta valores anormales de DLCO cuando quizás lo único anormal haya sido un pobre esfuerzo inspiratorio. Por ello ha de exigirse que el volumen inspirado medido durante la maniobra sea al menos el 90% de la mejor capacidad vital previamente medida^(16,31-33).

Nivel de hemoglobina. - El valor de la DLCO se afecta directamente por el nivel de hemoglobina en sangre, debido fundamentalmente a cambios en θ (velocidad con la que reacciona el CO con la hemoglobina). Así, a menor nivel de hemoglobina, menor será también el valor de θ y, por lo tanto, menor la DLCO. En casos de poliglobulia, θ será mayor y el valor de DLCO incrementará. Por ello es necesario conocer el nivel de hemoglobina del paciente en el momento de medir la DLCO y si éste es anormal, será preciso corregir o ajustar la DLCO medida al nivel de hemoglobina del paciente. Para realizar esta corrección se han propuesto varias fórmulas⁽³⁴⁻³⁷⁾, aunque la que se recomienda que se utilice es la publicada por Cotes⁽³⁵⁻³⁶⁾:

$$\text{DLCO corregida} = \text{DLCO medida} \times \frac{10,22 + \text{Hemoglobina}}{1,7 \times \text{Hemoglobina}}$$

Nivel de carboxihemoglobina. - Cuando se mide la DLCO se está presuponiendo que el nivel de carboxihemoglobina en sangre es cero, al igual que la presión parcial de CO en el capilar pulmonar (back pressure). Sin embargo, ninguno de estos dos supuestos son ciertos en sujetos fumadores, por lo que los valores de DLCO en ellos serán menores que en los no fumadores^(3,17,34-36). Para evitar la influencia que el nivel de carboxihemoglobina en fumadores tiene sobre la DLCO se recomienda, si es posible, la determinación en sangre del nivel de carboxihemoglobina en todos los fumadores antes de medir la DLCO y, posteriormente, corregir el valor de DLCO obtenido según la siguiente fórmula⁽³⁴⁾:

$$\text{DLCO corregida} = \text{DLCO medida} \times \left(1 + \frac{\% \text{COHb}}{100\%}\right)$$

Sin embargo, la determinación de carboxihemoglobina en sangre no está al alcance de muchos laboratorios. En estos casos se debe exigir que, durante al menos 12 horas antes de la medición de la DLCO, el sujeto se abstenga de fumar. En cualquier caso se ha comprobado que, a pesar de corregir la DLCO por el nivel de

carboxihemoglobina, los fumadores continúan presentando valores más bajos que los no fumadores⁽³⁵⁻³⁷⁾. Aunque la causa exacta de este descenso se desconoce, se piensa que probablemente sea debido a un descenso del Vc en fumadores. Además se ha comprobado que, tras un período de tiempo variable después del abandono del tabaco, los valores de DLCO tienden a normalizarse e igualarse con los de los que nunca han sido fumadores⁽³⁸⁻⁴¹⁾, por lo que este descenso, sea o no debido a una disminución del Vc, ha de considerarse reversible al menos parcialmente. Por todo esto existen tablas de teóricos de DLCO exclusivamente para fumadores^(39,42), aunque su utilidad real no se ha llegado a determinar con precisión.

Valores teóricos utilizados- Existen publicadas múltiples tablas y ecuaciones de referencia para obtener los valores teóricos, a veces con notables diferencias en los teóricos recomendados en unas y otras^(33,35,42,43-47). Lo ideal sería que cada laboratorio dispusiera de sus propios teóricos pero, dado el esfuerzo que esto representa, nos vemos obligados a elegir una de las tablas publicadas en la literatura. Para decidir qué teóricos tomar como referencia, se recomienda que cada laboratorio determine la DLCO en al menos 15 sujetos sanos de distintos sexos, edades y tallas y, posteriormente, se comparen los valores obtenidos con diversos teóricos, eligiendo la tabla de teóricos que más se aproxime a los valores observados en los sujetos testados⁽¹⁶⁾.

Límites de la normalidad- De forma arbitraria se ha venido considerando hasta ahora que la DLCO, como otros parámetros, es anormal cuando su valores inferior al 80% del teórico. Sin embargo, esta práctica no es aceptable ya que puede llevar a muchos errores, por lo que actualmente se recomienda que el límite inferior de la normalidad se determine mediante el denominado 95% del intervalo de confianza o percentil 95. Para ello se multiplica la desviación estándar de la ecuación usada para el cálculo del valor teórico por 1,645, restando el valor así obtenido del teórico del sujeto. El valor que resulte de esta operación se considerará el límite inferior de la normalidad⁽¹¹⁾. No obstante, y a pesar de lo simple que resulta este tipo de cálculos, aún no se sigue esta recomendación en la mayoría de laboratorios de función pulmonar.

Forma de medición del tiempo de apnea- Aunque hay acuerdo en que la duración de la apnea ha de ser entre 9-11 Sg⁽¹⁶⁾ no existe uniformidad en el modo de computar dicho tiempo, es decir en el momento en que empiezan a contarse los 10 sg y en el que finalizan^(3,31,48). En la figura 2 se señalan los momentos de inicio y finalización del tiempo de apnea recomendados por Ogilvie et al⁽³⁾ y por Jones y Meade⁽⁴⁸⁾. Como puede observarse, los creadores de la técnica proponían que el inicio de los 10 sg coincidiese con el principio de la inspiración y el final justo antes de iniciarse la recogida de la muestra de gas alveolar. Por su parte, Jones y Meade aconsejan que el inicio de los 10 sg sea cuando haya transcurrido un tercio del tiempo inspiratorio, y el final corresponda a la mitad del tiempo de recogida de la muestra alveolar. Según el proyecto de estandarización de la ATS 16, cualquiera de estas dos formas de computar el tiempo de apnea son válidas, aunque probablemente la forma recomendada por Jones y Meade conlleve menos variabilidad en el valor de DLCO si se alteran

FIGURA 2

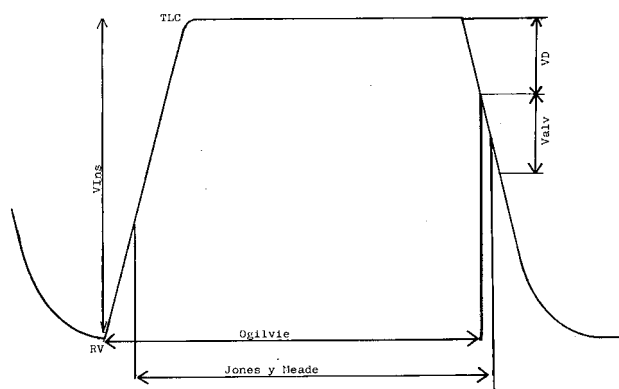


Figura 2: Representación esquemática de la maniobra realizada para la medición de la DLCO por el método de respiración única y de la forma de computar el tiempo de apnea según Ogilvie et al o Jones y Meade. VIns: Volumen inspirado; RV: volumen residual; TLC: capacidad pulmonar total; VD: volumen de gas espirado desechado correspondiente a espacio muerto; Valv: volumen de gas espirado recogido como muestra alveolar para análisis.

sustancialmente el volumen de espacio muerto desechado o el de la muestra de gas alveolar. En cualquier caso, como se señaló antes, el tiempo de apnea ha de ser necesariamente entre 9-11 sg pues, aunque en normales no parecen existir grandes diferencias en el valor de DICO con tiempos de apnea entre 5 y 10 sg, en pacientes con diversas patologías la DLCO disminuye significativamente si se reduce el tiempo de apnea ⁽⁴⁹⁾.

Volumen de espacio muerto desechado.- Desde que se describió la técnica de respiración única se sabe que a medida que aumenta el volumen de espacio muerto desechado antes de la recogida de la muestra alveolar, aumenta también el valor de DLCO⁽³⁾. Concretamente se ha comprobado que un aumento de 1 a 2,5 litros en dicho volumen produce un incremento de la DLCO de un 10% aproximadamente. Por ello se recomienda que el volumen de espacio muerto sea de 0,75-1 litro, reduciéndose a 0,5 litros sólo en pacientes con una capacidad vital menor de 2 litros⁽¹⁶⁾.

Volumen y duración de la recogida de la muestra alveolar.- Diversos estudios han mostrado que cuanto mayor sea el volumen de la muestra alveolar y, sobre todo, cuanto más dure la recogida de dicha muestra, mayor será la DCO(5051). Sin embargo, esto parece ocurrir sólo si el tiempo de apnea se computa según las recomendaciones de Ogilvie et al, por lo que se aconseja que la muestra de gas alveolar sea de 0,5-1 litro y secolecte en menos de 3 sg⁽¹⁶⁾. Velocidad de flujo inspiratorio y espiratorio- Si el flujo inspiratorio disminuye y el tiempo inspiratorio se alargahastalos 5 sg, el valor de DLCO se reduce en un 13% aproximadamente si el tiempo de apnea se ha medido según Ogilvie et al ⁽⁵¹⁾. Por ello se recomienda que la inspiración sea rápida, de modo que el volumen inspirado sea inhalado en menos de 2,5 sg en sujetos sanos y en menos de 4 sg en pacientes con obstrucción crónica al flujo aéreo. Por el contrario, los descenso del flujo espiratorio condicionan, no una disminución, sino un aumento en el valor de DLCO. Las variaciones de la DLCO al modificarse los flujos inspiratorios o espiratorios, se deben a que tanto durante la inspiración como durante la espiración se está produciendo un paso o transferencia de CO desde el alveolo hasta el capilar, hechos que no son tenidos en cuenta en la ecuación de Krogh, mediante la que se calcula la DLCO, y en la que se describe la transferencia de CO sólo durante el período de apnea. Por lo tanto, al determinar la DLCO por el método de respiración única, se produce una sobreestimación en los valores de la misma en pacientes con disminución sobre todo de flujos espiratorios y alargamiento del tiempo espiratorio^(10,52,53). Esta sobreestimación de la DLCO se debe, por un lado, a una sobrevaloración del volumen alveolar y, por otro, a una infravaloración del tiempo de apnea, ya que la muestra de gas alveolar permanece en estas circunstancias más de 10 sg en los espacios aéreos distales. Este problema se evita si el cálculo de la DLCO se realiza por el método de 3 ecuaciones anteriormente comentado⁽¹⁰⁾.

Corrección por el volumen de espacio muerto. -Hay que corregir siempre el volumen inspirado medido durante la maniobra por el espacio muerto, tanto anatómico como del aparato usado para el test. Para ello se recomienda la siguiente fórmula, en la que se considera un espacio muerto anatómico fijo de 150 ml⁽¹⁶⁾:

$$\text{Vol insp corregido} = \text{VI medido} - \text{Vd aparato} - 150\text{ml}$$

Presión inspiratoria de oxígeno.- Si la medición de la DLCO se realiza a nivel del mar, la fracción inspiratoria de O₂ se recomienda que sea del 21%. Si, por el contrario, la medición se lleva a cabo en altitud, la fracción inspiratoria de O₂ ha de aumentarse hasta un nivel suficiente para obtener una presión inspiratoria de O₂ de 150 mmHg⁽¹⁶⁾.

Intervalo entre test- Debido a que tras realizar un test se provoca una cierta presión parcial de CO en el capilar pulmonar, es aconsejable esperar al menos 4 minutos antes de repetir el test, con el objeto de permitir una completa eliminación del CO inhalado en la maniobra previa⁽¹⁶⁾.

Posición del paciente.- El valor de DLCO aumenta desde la posición de pie a la de sentado y desde esta a la de decúbito, posiblemente por una mayor uniformidad y homogeneidad en el flujo sanguíneo. Se recomienda que la maniobra se realice siempre con el sujeto sentado⁽¹⁶⁾.

Existen otros muchos factores que influyen también en la medición de la DLCO, tales como momento del día en que se realice la maniobra, ingesta previa de alcohol, condiciones en las que se considere que está el gas inspirado (ATPS o ATPD), etc., aunque su importancia es sin duda menor, por lo que no se comentarán, remitiendo al lector interesado a bibliografía más concreta⁽¹⁵⁻¹⁶⁾.

APLICACIONES CLINICAS

Aunque, como se verá a continuación, la determinación de la DLCO nos puede resultar de gran utilidad en diversas patologías, hay que tener presente siempre que un descenso de la DLCO probablemente nunca justifica por sí sólo, en contra de la opinión que se tenía hasta hace unos años, alteraciones en la presión parcial de O₂ en reposo. La causa de la hipoxemia ha de atribuirse a otros factores, como por ejemplo a alteraciones del cociente V/Q que casi siempre coexisten con el descenso de la DLCO. Sólo en situaciones de ejercicio se admite que un deterioro de la DLCO, unido a un menor tiempo de contacto entre la sangre capilar y el gas alveolar, puede justificar la hipoxemia o desaturación.

De forma muy resumida, las enfermedades en las que se puede observar un descenso de la DLCO se engloban en 3 grandes grupos: enfermedades pulmonares obstructivas, enfermedades pulmonares restrictivas o con afectación predominante del intersticio pulmonar, y enfermedades con afectación predominante de la vascularización pulmonar (Tabla 1).

Enfermedades pulmonares obstructivas- Dentro de este grupo es el enfisema, o EPOC tipo A, la enfermedad en la que la medición de la DLCO tiene una mayor utilidad. Existen diversos estudios en los que se ha comprobado que la DLCO se encuentra descendida en pacientes con evidencia histológica de enfisema⁽⁵⁴⁻⁵⁵⁾. Concretamente Gelb et al, en un trabajo publicado en 1973, comprobaron que un descenso de la DLCO en pacientes con obstrucción crónica al flujo aéreo, predice el hallazgo anatomopatológico de enfisema en un grupo de pacientes en los que éste no se sospechaba clínicamente⁽⁵⁶⁾. En un estudio más

TABLA 1

Lista de Enfermedades en las que se pueden encontrar valores bajos de DLCO

1. ENFERMEDADES PULMONARES OBSTRUCTIVAS
 - Enfisema o EPOC tipo A
 - Fibrosis quística
2. ENFERMEDADES PULMONARES INTERSTICIALES
 - Sarcoidosis
 - Neumoconiosis (asbestosis, silicosis)
 - Neumopatía intersticial idiopática (UIP, DIP)
 - Alveolitis alérgica extrínseca
 - Neumopatías intersticiales por drogas
 - Linfangitis carcinomatosa
 - Enfermedades colágeno-vasculares
 - Esclerosis sistémica progresiva
 - LES
 - Dermatomiositis-polimiositis
 - Síndrome de Sjorgen
 - Artritis reumatoide
3. ENFERMEDADES DE LA VASCULARIZACION PULMONAR
 - TEP agudo
 - TEP recurrente
 - Hipertensión pulmonar primaria
 - Obstrucción tromboembólica crónica
4. MISCELANEA
 - Valvulopatía mitral
 - IAM
 - Insuficiencia ventricular izquierda
 - Embolismo grasa
 - Ingestión de alcohol
 - Inhalación de cocaína
 - Adicción a drogas por vía parenteral

reciente se concluye que la DLCO es más sensible y específica en la detección del enfisema que los parámetros obtenidos de la curva presión volumen⁽⁵⁷⁾, comprobándose que el 50% de los pacientes con enfisema demostrado histológicamente presentaban valores anormales de DLCO, mientras que por el contrario en el grupo de pacientes sin evidencia histológica de enfisema no se obtuvo ningún valor anormal de DLCO, con lo que el grado de correlación entre la DLCO y la demostración histológica de enfisema es, en este estudio, buena ($r = 0,53$) y similar en general a la observada en otros trabajos⁽⁵⁵⁻⁵⁸⁾. Por lo tanto la DLCO resulta un buen marcador para diferenciar al grupo de pacientes con enfisema o EPOC tipo A, del de pacientes con bronquitis crónica o EPOC tipo B en el que, a pesar de importantes trastornos del cociente V/Q, no suele encontrarse descendida 59, 60. Sin embargo hay que tener presente que la DLCO no es lo suficientemente sensible para detectar grados muy leves de enfisema⁽⁵⁶⁻⁵⁷⁾.

La causa del descenso de la DLCO en pacientes con enfisema parece ser fundamentalmente una disminución del factor de membrana (D_m), a su vez debido a la pérdida de superficie alveolocapilar útil para el intercambio⁽⁶¹⁾, aunque indudablemente también influya una disminución del volumen capilar (V_e) a consecuencia de la destrucción de capilares.

En la fibrosis quística, sobre todo en estadios avanzados de la enfermedad, es también frecuente encontrar valores anormales de DLCO^(49,62). Esto es lógico si tenemos en cuenta que las alteraciones parenquimatosas que se producen en la fibrosis quística son en parte similares a las que se dan en el enfisema, ya que de hecho existen zonas de parenquima cuya histología es indistinguible de la del enfisema, aunque en la fibrosis quística existen además alteraciones bronquiales muy importantes (bronquiectasias). Por lo tanto, en esta enfermedad la DLCO es un parámetro que no se altera precozmente por lo que no debe ser utilizado como marcador inicial, aunque sí podrá servirnos, junto con otros parámetros, para realizar una valoración del grado de afectación funcional respiratoria. Además, en situaciones muy concretas, puede alertarnos sobre la posible existencia de una fibrosis quística no sospechada, como por ejemplo ante un enfermo con bronquiectasias no atribuidas a una fibrosis quística y en el que se detectase una disminución de la DLCO.

Enfermedades pulmonares intersticiales difusas- La lista de enfermedades pulmonares intersticiales difusas es amplísima. Por su mayor incidencia las que quizás tengan más interés para el clínico son la sarcoidosis⁽⁶³⁻⁶⁵⁾ neuroconiosis^(30,66), neumatía intersticial idiopática⁽⁶⁷⁻⁶⁸⁾, alveolitis alérgica extrínseca^(30,69), neumatías intersticiales secundarias a la toma de fármacos⁽⁷⁰⁻⁷³⁾, esclerosis sistémica progresiva⁽⁷⁴⁾ y linfangitis carcinomatosa⁽⁷⁵⁾. En todas ellas la alteración de la DLCO suele ser muy precoz y, de hecho, es casi siempre el primer parámetro funcional respiratorio que se altera. Por lo tanto la medición de la DLCO resulta muy sensible, aunque totalmente inespecífica, para la detección de enfermedades pulmonares intersticiales difusas pues, incluso en casos en que la radiografía de tórax es normal, es frecuente encontrar un descenso de la DLCO. En este sentido un estudio realizado en pacientes en los que se disponía de evidencia histológica de neumatía intersticial difusa, pero a la vez presentaban una radiografía de tórax normal, mostró que la DLCO estaba anormalmente descendida en más del 70% de los pacientes⁽⁷⁶⁾. No obstante, hay que tener presente que, debido a que con enorme frecuencia los pacientes afectados de diversas neumatías intersticiales tienen volúmenes alveolares bajos, es necesario corregir siempre el valor de DLCO por el volumen alveolar al que se haya realizado la prueba. Aunque lo normal es que también el KCO se encuentre descendido, a veces nos encontramos con pacientes que, a pesar de un DLCO baja, tienen un KCO aparentemente «normal» (es decir superior al 80% del teórico) y evidencia histológica de neumatía intersticial difusa⁽⁷⁷⁾. En esta situación la interpretación del KCO como «normal» puede ser engañosa ya que, indudablemente, existe un deterioro en la transferencia de CO.

A pesar de la utilidad que la DLCO tiene en el diagnóstico inicial de las neumopatías intersticiales difusas, desgraciadamente no existe ninguna correlación entre el valor de DLCO o KCO y el grado de celularidad y/o fibrosis demostrado histológicamente⁽⁶⁸⁻⁷⁷⁾. Esto explica que, a veces, pacientes con muy ligeros descensos de la DLCO o KCO muestren un importante grado de fibrosis irreversible y, por el contrario, otros con marcada reducción de la DLCO muestren escasa fibrosis y claro predominio de la celularidad en el intersticio pulmonar. Por ello, no podemos utilizar este parámetro para el seguimiento y evolución de estos pacientes ni para determinar el pronóstico.

Este grupo de neumopatías intersticiales había sido clásicamente considerado como prototipo de enfermedades en las que, debido a un engrosamiento de la membrana alveolocapilar, se producía un descenso de la DLCO. Sin embargo, estudios morfométricos han rebatido esta idea y han confirmado que la causa del descenso de la DLCO es en realidad una disminución del factor de membrana (Dm) debido, como en el enfisema, a una disminución de la superficie alveolocapilar útil para el intercambio⁽⁷⁸⁾. Además podría influir, aunque en menor grado, una disminución del volumen de sangre capilar (Vc).

Enfermedades de la vascularización pulmonar- En determinadas patologías con afectación predominante de la vascularización pulmonar, tales como la hipertensión pulmonar primaria⁽⁷⁹⁻⁸³⁾, tromboembolismo pulmonar⁽⁸⁴⁻⁸⁷⁾ y obstrucción vascular crónica⁽⁸⁸⁻⁹⁰⁾, es frecuente encontrar valores de DLCO anormalmente descendidos, sobre todo en la hipertensión pulmonar primaria y en casos de embolismos pulmonares recurrentes, donde dicho descenso suele ser más constante y acusado. La utilidad de la medición de la DLCO en este grupo de enfermedades es limitado, ya que un valor bajo de DLCO ni es diagnóstico ni permite marcar el pronóstico o ser utilizado para el seguimiento, siendo necesario en estas circunstancias otro tipo de exploraciones (angiografía pulmonar, medición de presiones por cateterismo derecho, etc.).

El mecanismo por el que se produce el descenso de la DLCO en estas enfermedades es una disminución del volumen de sangre capilar (Ve) por pérdida de lecho capilar, aunque en un reciente estudio, realizado en pacientes con TEP submasivo, se sugiere que el descenso del Ve sólo justificaría el descenso de la DLCO en casos de TEP masivo y/o recurrente, siendo una disminución del Dm y volumen alveolar las causas del descenso de la DLCO en los casos de TEP submasivo⁽⁸⁷⁾.

Existen finalmente otra serie de enfermedades en las que se pueden encontrar, de forma inconstante, valores bajos de DLCO, tales como la valvulopatía mitral⁽⁹¹⁾, infarto agudo de miocardio⁽⁹²⁾, insuficiencia cardíaca⁽⁹³⁾, embolismo graso⁽⁹⁴⁾, ingestión de alcohol⁽⁹⁵⁾, inhalación de cocaína⁽⁹⁶⁾, adicción a drogas por vía parenteral⁽⁹⁷⁻⁹⁸⁾, etc.

En la tabla 2 se muestran algunas de las enfermedades en las que se produce un aumento de la DLCO. Sin lugar a dudas la mayor utilidad clínica dentro de este grupo se encuentra en la determinación de la DLCO en casos de hemorragia alveolar difusa^(19,99,100). Así, Lipscomb et al⁽¹⁹⁾ tras estudiar un grupo de pacientes que tenían valores elevados de DLCO, encontraron que en un 2/3 de los casos dicho aumento se debía a hemorragia alveolar difusa, sugiriendo que, en este tipo de patología, determinaciones seriadas de la DLCO son muy útiles para monitorizar el inicio o final de un episodio de sangrado, de modo que cualquier aumento en el valor de KCO por encima del 50% del basal era muy sugestivo de sangrado intralveolar. La causa del aumento de la DLCO en estas circunstancias se debe a que, paradójicamente, el monóxido de carbono no tiene que difundir, ya que al llegar al alveolo encuentra en él a un gran número de hematies a los que se une rápidamente, con lo que la concentración alveolar de CO desciende notablemente, como ocurriría si gran cantidad del mismo hubiese atravesado la membrana alveolocapilar, aunque en realidad no se ha producido difusión o transferencia de dicho gas. Por lo tanto, aunque en la hemorragia alveolar

difusa se encuentre una capacidad de difusión aumentada, realmente es en esta patología en la que menos CO difunde.

Lista de Enfermedades en las que se pueden encontrar valores elevados de DLCO

- Hemorragia alveolar difusa Síndrome de Goodpasture Hemosiderosis pulmonar idioática Enfermedades colágenovasculares (LES, Wegener) Glomerulonefritis rápidamente progresiva
- Asma bronquial
- Cardiopatías con shunt izquierda-derecha

Otra situación en la que se puede observar con frecuencia, aunque no de forma constante, elevación de la DLCO es el asma bronquial, especialmente en fases agudas⁽¹⁰¹⁻¹⁰³⁾. La causa de este aumento no se conoce con certeza, pudiendo ser explicado tanto por un incremento en el flujo sanguíneo de los campos pulmonares superiores, con lo que disminuiría el área normalmente existente en vértices bien ventilada pero mal perfundida, como por un aumento del V_e secundario a la elevación de la presión intratorácica negativa. De cualquier forma, actualmente la determinación de la DLCO no tiene utilidad clínica en esta patología.

Por último dentro del grupo de enfermedades en las que podemos observar un aumento de la DLCO, señalar a diversas cardiopatías que cursan con shunt izquierda-derecha, en las que presumiblemente por aumentos del V_e es frecuente detectar valores elevados de DLCO⁽¹⁰⁴⁾.

Predicción de desaturación arterial durante el ejercicio- Existen al menos 6 estudios en los que se ha valorado la utilidad de la medición de la $DI-CO$ en la predicción de hipoxemia durante el ejercicio⁽¹⁰⁵⁻¹¹⁰⁾, comprobándose en la mayoría de ellos que, en pacientes con diversas enfermedades pulmonares obstructivas o restrictivas crónicas, un valor de DLCO inferior al 50% del teórico identifica qué pacientes van a presentar desaturación arterial durante el ejercicio con una razonable sensibilidad y especificidad. Sólo Ries et al` no encontraron un valor absoluto de DLCO (no porcentaje del teórico) que pudiese predecir la desaturación arterial durante el ejercicio. Por lo tanto, parece que ésta podría ser una nueva aplicación clínica de la DLCO.

En conclusión, la DLCO es un test de fácil realización, que debe ser incluido en la valoración inicial de pacientes con diversas patologías, y cuya interpretación ha de hacerse conjuntamente con otros datos clínicos y funcionales, teniendo siempre muy en cuenta múltiples variables que pueden alterar notablemente los valores de este parámetro.

BIBLIOGRAFIA

1. Haldane JS. and Smith JU O₂ tension of arterial blood. *J. Physiol* 1896, 20:497-520.
2. Krogh M.: The diffusion of gases through the lungs of man. *J. Physiol* 1914, 14:271-300.
3. Ogilvie CM., Forster RE., Blakemore WS. and Morton JW.: A standardized breath holding technique for the clinical measurement of the diffusing capacity of the lung for carbon monoxide. *J. Clin. Invest* 1957, 36:1-17.
4. Forster RE.: Diffusion of gases. In: Ferm WO., Rahn K, edit. *Handbook of physiology: respiration* (vol 1). Washington DC: American Physiological Society, 1965:839-72.
5. Bates DV., Macklern PT. and Christic RV.: *Respiratory function in disease*, 2^a edic, Phyladelphia: W13 Saunders CO, 1971: 75-92.
6. Cotes JE. *Lung function: assessment and application in medicine*, 4^a edic, Blackwell, London 1979:203-250.
7. West JB. *Fisiología respiratoria*, 2^a edic española. Williams and Wilkins Company, Baltimore, 1981:29-37.
8. Roughton FJW. and Forster RE.: Relative importance of diffusion and chemical reaction rates in determining rate of exchange of gases in the human lung, with special reference to the true diffusing capacity of pulmonary membrane and volume of blood in the lung capillaries.: *J. Appl. Physiol* 1957, 11:290-302.
9. Forster RE., DuBois AB., Briscoe WA. and Fisher AB.: *The Lung: Physiologic basis of pulmonary function tests*, 3^a edic, Chicago, Year Book Medical Publishers 1986:190
10. Graham BL., Dosman JA. and Cotton DJ.: A theoretical analysis of the single breath diffusing capacity for carbon monoxide. *MEE trans Biomed Eng* 1980; BME-27:221-7.
11. Crapo RO. and Forster RE.: Carbon monoxide diffusing capacity. In: Mahler DA., edit. *Clinics in ChestMedicine: Pulmonary function testing*, WB. Saunders 1989, vol 10,2:187-198.
12. Krulroffer R: Lung diffusion coefficient for CO. in normal human subjects by means C140 . *Acta Ohysiol Scand* 1954, 32:106-123.
13. Filley GF., MacIntosh DJ. and Wright GW.: CO uptake and pulmonary diffusing capacity in normal subjects at rest and during excercise. *J. Clin Invest* 1954, 33:530-39.
14. Bates DV., Boucot NG and Dormer AE.: Pulmonary diffusing capacity in normal subjects. *J. Physiol* 1955, 129:237-52.
15. Morris AH. and Crapo RO.: Standardization of computation of singlebreath transfer factor. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1985, 21:183-9.
16. Crapo RO. and Gardner RM. (Chairmen): Single-breath carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). Recommendations for a standard technique. *Am Rev Respir Dis* 1987, 136:1299-307.
17. Cadigan JB., Marks A., Ellicott ME, Jones RH. and GaenslerEA.: An analysis of factors affecting the measurement of pulmonary diffusing by the single-breath method. *J. Clin Invest* 1961, 40:1495-514.
18. Hamer NAL: Variations in the components of diffusing capacity as the lung expands. *Clin Sci* 1963, 24:275-85.
19. Lipscomb DJ., Patel K. and Hughes JMB.: Interpretation of increases in the transfer coefficient for carbon monoxide (TLCO/VA or TCO). *Thorax* 1978,33:728-33.
20. Miller JM. and Johnson RL.: Effect of lung inflation on pulmonary diffusing capacity at rest and excercise. *J. Clin Invest* 1964,45:493500.
21. Gurtner GH. and Fowler WS.: Interrelations of factors affecting pulmonary diffusing capacity. *J. Appl. Physiol* 1971, 30:619-24.
22. McGrath MW. and Thomson ML. The effect of age, body size and lung volume changeon alveolarocapillary permeability and diffusing capacity in man. *J. Physiol* 1959, 146:572-82.

23. González Mangado N. y Lahoz Navarro F.: Factores que afectan al factor de transferencia para el CO en el pulmón con especial referencia a cambios en el volumen alveolar. Arch Bronconeumol 1982, 3:152-5.
24. Johnson RL., Spiecer WS., Bishop JM. and Forster RE.: Pulmonary capillary blood volume, flow and diffusing capacity during exercise. J. Appl Physiol 1960, 15:893.
25. Rosenberg E., Ernst R, Leech J. and Becklake MR.: Specific diffusing capacity (DL/VA) as a measure of the lung's diffusing characteristics: Prediction formulas for young adults. Lung 1986, 164:207
26. Rosenberg E. and Young RC. Jr.: Potential value of diffusing capacity per liter of lung volume (DL/VA) for early detection of alveolar capillary defects. Lung 1979, 157:23
27. Gonzalez Mangado N., Vallejo Galbete J. y Lahoz Navarro F. Desarrollo de una nueva constante de difusión no afectada por cambios en el volumen alveolar. Arch Bronconeumol 1985,21:4-8.
28. Gaensler AE. and Smith AA.: Attachment for automated single breath diffusing capacity measurement. Chest 1973, 63:136-45.
29. Ayers NL., Ginsberg LM., Fein J. and Wasserman K.: Diffusing capacity, specific diffusing capacity and interpretation of diffusion defects. West J. Med 1975, 123:255-64.
30. Forster RE. and Ogilvie C.: The single-breath carbon monoxide transfer test 25 years on: a reappraisal. Thorax 1983, 38:1-9.
31. Ferris BG.: Epidemiology standardization Project. Am Rev Respir Dis 1978, 118(suppl) :62-72.
32. Morris AM, Kanner RE., Crapo RO. and Gardner RM.: Clinical pulmonary function testing: a manual of uniform laboratory procedures. 2^a edic Salt Lake City UT: Intermountain Thoracic Society 1984.
33. Quanjer PhH. Standardized lung function testing. Bull Eur Physiopathol Respir 1983, 19(suppl 5) :39-44.
34. Mohsenifar Z. and Thashkin DR: Effect of carboxyhemoglobin on the single-breath diffusing capacity: derivation of an empirical correction factor. Respiration 1979, 37:185-91.
35. Frans A., Staneseu DC., Vertier C., Clerboux T. and Brasseur L. Smoking and pulmonary diffusing capacity.: Scand J. Respir 1975, 150:165-83.
36. Leech JA., Martz L., Liben A. and Becklake MR.: Diffusing capacity for carbon monoxide: the effects of different durations of breathhold time and alveolar volume and of carbon monoxide back pressure on calculated results. Am Rev Respir Dis 1985, 132:1127-9.
37. Enjeti S., Hazilwood B., Permutt S., Menkes H. and Terry P.: Pulmonary function in young smokers: Male-female differences. Am Rev Respir Dis 1978, 118:667-76.
38. Martt JM.: Pulmonary diffusing capacity in cigarette smokers. Ann Intern Med 1962, 56:40
39. Van Ganse WF., Ferris BG. and Cotes JE.: Cigarette smoking and pulmonary diffusing capacity (transfer factor). Am Rev Respir Dis 1972, 105:30-41.
40. Krumholz RA., Chevalier RB. and Ross JC.: Changes in cardiopulmonary functions related to abstinence from smoking. Ann Intern Med 1965, 62:197
41. Watson A., Joyce fl., Hopper L. and Pride NB.: Influence of smoking habit on changes in carbon monoxide transfer coefficient over ten years in middle aged men (abstract). Thorax 1986, 31:726
42. Miller A., Thornton JC., Warshaw R., Anderson H., Teirstein AS. and 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.
43. Cotes JE. and Hall AM.: The transfer factor for the lung; normal values in adults. In Areangeli P., Cotes JE., Cournand A. et al (Edit). Introduction to the definition on normal values for respiratory function in man. Alghcro, Italy, Panminerva Medica 1969.

44. Crapo RO. and Morris AH.: Standardized single breath normal values for carbon monoxide diffusing capacity. *Am Rev Respir Dis* 1981, 123:185-9.
45. Paoletti P, Viegi G., Pistelli G et al. Reference equations for the singlebreath diffusing capacity: Across-sectional analysis and effect of body size and age. *Am Rev Respir Dis* 1985, 132:806-13.
46. Khudson RJ, Kaltenborn WT, Knudson DE and Burrows B. The singlebreath carbon monoxide diffusing capacity: Reference equations derived from ahealthy nonsmoking population and effects of hematocrit. *Am Rev Respir Dis* 1987, 135:805-11.
47. Burrows B., Kasik JE., Niden AH. and Barclay WIZ.: Clinical usefulness of the single-breath pulmonary diffusing capacity test. *Am Rev Respir Dis* 1961, 84:789-806.
48. Jones RS and Meade FA. Atheoretical and experimental analysis of anomalies in the estimation of pulmonary diffusing capacity by the single breath method. *Q. J. Exp Physiol* 1961, 46:131-43.
49. Cotton DJ., Graharn BL, Mink JT. and Habbick BE.: Reduction of singlebreath CO diffusing capacity in cystic fibrosis. *Chest* 1985, 87:217-22.
50. Wagner PD., Mazzone RW. and West JB.: Diffusing capacity and anatomic dead space for carbon monoxide (C180). *J. Appl Physiol* 1971, 31:847-52.
51. Kanagami H., Katsura T., Shiroishi K., Baba K. and Ebina T.: Studies on the pulmonary diffusing capacity by the carbon monoxide breath holding technique. I. Normal subjects. *Acta Med Scand* 1961, 169:583-4.
52. Graham BL., Mink JT. and Cotton DJ.: Improved accuracy and precision of single-breath CO diffusing capacity measurements. *J Appl Physiol* 1981, 51:1306-13.
53. Graham BL, Mink JT. and Cotton DJ.: Overstimation of the singlebreath carbon monoxide diffusing capacity in patients with air-flow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1984, 129:403-8.
54. Macklern PT. and Becklake MR.: The relationship between the mechanical and diffusing proprieties of the lung in health and disease. *Am Rev Respir Dis* 1963, 87:47-56.
55. Thurlbeck WM., Henderson JA., Fraser RG. and Bates DV.: Chronic obstructive lung disease. A Comparasion between clinical, roentgenologic, functional and morphologic criteria in chronic bronchitis, emphysema, asthma and bronchiectasis. *Medicine (Baltimore)* 1970, 49:81-145.
56. Gelb AR, Gold WM., Wright RR. et al.: Physiologic diagnosis of subclinical emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1973, 107:50-63.
57. Morrison NJ., Abboud RT., Ramadan F. et al.: Comparasion of single breath carbon monoxide diffusing capacity and pressurevolume curves in detecting emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1989, 139:1179-87.
58. West WM., Nagai A., Hodking JE. and Thurlbeek WM.: The National Institutes offealth intermittent positive pressure breathing trial: pathology studies. III. The diagnosis of emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1987, 135:123-9.
59. González E., Weill H., ZiskindMM. and Georges RB.: The value of single breath diffusing capacity in separating chronic bronchitis from pulmonary emphysema. *Dis Chest* 1968, 53:229
60. Harris H.: The discriminatory value ofsingle breath carbon monoxide diffusion coefficient (KCO) in chronic airways obstruction. *Bull Physiopatol Respir (Nancy)* 1973, 9:473-80.
61. Weinberger SE., Johnson TS. and Weiss ST.: Use and interpretation of the single-breath diffusing capacity. *Chest* 1980, 78:483-8.
62. O'Brodovich HM., Mellins RB. and Mansel I AL.: Effects of growth on diffusion constant for carbon monoxide. *Am Rev Respir Dis* 1981, 125:670-3.
63. Miller A., Chuang M., Teirstein AS. et al.: Pulmonary function in stage I and II pulmonary sarcoidosis. *Arm NY. Acad Sci* 1976, 278:292-300.

64. Winterbauer RH. and Hutchinson JR: Clinical significance of pulmonary function test: use of pulmonary function test in the management of sarcoidosis. *Chest* 1980, 76:640
65. Hamer NAJ.: Changes in the components of the diffusing capacity in pulmonary sarcoidosis. *Thorax* 1963, 181:275-87.
66. Ziskind M., Jones RN. and Weill H. Silicosis. *Am Rev Respir Dis* 1976, 113:643-65.
67. Crystal RG., Fulmer JD., Roberts WC. et al.: Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical, histologic, radiographic, physiologic, scintigraphic, cytologic, and biochemical aspects. *Am Intern Med* 1976, 85:769-88.
68. Fulmer JD., Roberts WC., Von Gal ER. et al.: Morphologicphysiologic correlates of the severity of fibrosis and degree of cellularity in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Invest* 1979, 63:665-76.
69. Petro W, Muller E., Bergmann KC., Unger U. and Vogel L: Impaired CO transfer factor in bird fancier's lung. *Lung* 1978, 155:269-76.
70. Littler WA. and Ogilvie CM. Lung function in patients receiving busulphan. *Br Med J* 1970, 4:530-2.
71. Moline L, Homasson JR, Garand G., Gasse J., Boissinot E. and Roullier A.: Devenir des maladies traitées par la bleomycine et évolution à distance du transfert de l'oxyde de carbone. *Thérapie* 1976, 31:241-6.
72. Comis RL., Kuppinger MS., Ginsberg SJ. et al.: Role of single breath carbon monoxide diffusing capacity in monitoring the pulmonary effects of bleomycin in germ cell tumor patients. *Cancer Res* 1979, 39:5076-8.
73. Lewis BM. and Izbicki R. Routine pulmonary function tests during bleomycin therapy. *JAMA* 1980, 243:347-51.
74. Bags LR. and Hughes DTD. Serial pulmonary function tests in progressive systemic sclerosis. *Thorax* 1979, 34:224-8.
75. Bates DV., Macklem PT and Christic RV.: *Respiratory function in disease*, 2^e edic. Philadelphia: W13. Saunders Co 1971:402-3.
76. Epler Gr, Mcloud TC., Gaensler EA. et al.: Normal chest roentgenograms in chronic diffuse infiltrative lung disease. *N Engl J med* 1978, 298:934-9.
77. Kanengiser LC., Rappaport DM., Epstein H. and Goldring RM.: Volume adjustment of mechanics and diffusion in interstitial lung disease. Lack of clinical relevance. *Chest* 1989, 96:1036-42.
78. Divertir MB., Cassan SM., O'Brien PC. et al.: Fine structural morphometry of diffuse lung disease with abnormal blood-air gas transfer. *Mayo Clin Proc* 1976, 51:42-7.
79. Mjure J. and Wilhelmsen L.: Recurrent pulmonary embolism and primary pulmonary hypertension. *Acta VI Congress of European Cardiology, Madrid* 1974:58-66.
80. Horn M., Ries A., Neveu C. and Moser KM.: Restrictive ventilatory pattern in precapillary pulmonary hypertension. *Am Rev Respir Dis* 1983, 128:163-5.
81. Dantzker DR. and Bower JS.: Mechanisms of gas exchange abnormality in patients with chronic obstructive pulmonary vascular disease. *J Clin Invest* 1971, 64:1050-5.
82. Gazetopoulos N., Salonikides N. and Davies H.: Cardiopulmonary function in patients with pulmonary hypertension. *Br Heart J* 1974, 36:19-28.
83. Rich S., Dantzker DR., Ayers SM. et al: Primary pulmonary hypertension. A National prospective study. *Ann Intern Med* 1987, 107:216-23.
84. Jones NL. and Goodwin JR: Respiratory function in pulmonary thromboembolic disorders. *Br Med J* 1965, 1:1089-93.
85. Colp CR., and Williams M.: Pulmonary function following pulmonary embolisation. *Am Rev Respir Dis* 1962, 85:799-807.

86. Robin ED., Fatkner CE., Bromberg PA., Croteau JR. and Travis PM.: Alveolar gas exchange in clinical pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1960, 262:283-7.
87. Fennerty AG., Gunawardena KA. and Smith AR: The transfer factor and its subdivisions in patients with pulmonary emboli. *Eur Respir J* 1988, 1:98-101.
88. Nadel JA., Gold WM. and Burgess JH.: Early diagnosis of chronic pulmonary vascular obstruction: value of pulmonary function test. *Am J Med* 1968, 44:16-25.
89. Burgess JH and Bishop JM.: Pulmonary diffusing capacity and its subdivisions in polycythemia vera. *J Clin Invest* 1963, 42:997.
90. Burgess JH.: Pulmonary diffusing capacity in disorders of the pulmonary circulation. *Circulation* 1974, 49:541-50.
91. McCredie RM: The diffusing characteristics and pressure volume relationships of the pulmonary capillary bed in mitral valve disease. *J Clin Invest* 1964, 43:2279-89.
92. Hale CA. and Kazami W Pulmonary function after uncomplicated myocardial infarction. *Chest* 1977, 72:350.
93. Light RW. and George RB.: Serial pulmonary function in patients with acute heart failure. *Arch. Intern Med* 1983, 143:429.
94. Davidson FF. and Murray W: Use of pulmonary diffusing capacity measurements to detect unsuspected fat embolism. *Am Rev Respir Dis* 1972, 106:715-20.
95. Peavy HH., Summer WR. and Gurtner G.: The effects of acute ethanol ingestion on pulmonary diffusing capacity. *Chest* 1980, 77:488-92.
96. Itkonen J., Schnoll S. and Glassroth J.: Pulmonary dysfunction in cocaine users. *Arch Intern Med* 1984, 144:2195-7.
97. Overland ES., Nolan AL and Hopewell PG: Alterations of pulmonary function in intravenous drug abusers. Prevalence, severity and characterization of gas exchange abnormalities. *Am J Med* 1980, 68:231-7.
98. De los Santos Sastre S., Rodríguez Becerra E., Ramos Ruiz A. y Castillo Gómez J.: Patología vascular pulmonar en heroinómanos intravenosos. Estudio Gammagráfico-funcional. *Rev Clin Esp* 1988, 83:3-8.
99. Ewan PW, Jones HA., Rhodes CG. and Hughes JMB.: Detection of intrapulmonary haemorrhage with carbon monoxide uptake: application in Goodpasture's syndrome. *N Engl J Med* 1976, 295:1391-6.
100. Greening AR, and Hughes JMB.: Serial estimation of carbon monoxide diffusing capacity in intrapulmonary haemorrhage. *Clin Sci* 1981, 60:507-12.
101. Witzman RH. and Wilson AF.: Diffusing capacity and overall ventilation-perfusion in asthma. *Am J Med* 1974, 57:767-74.
102. Keens TG., Mansell A., Krastins IRB et al.: Evaluation of the singlebreath diffusing capacity in asthma and cystic fibrosis. *Chest* 1979, 76:41-4.
103. Ogilvie CM.: Pulmonary function in asthma. *BrMed J* 1986, i:768.
104. Auchincloss JH., Gilbert R. and Eich RH.: The pulmonary diffusing capacity in congenital and rheumatic heart disease. *Circulation* 1959, 19:232-41.
105. Owens GR., Rogers RM., Pennock BE. and Levin D.: The diffusing capacity as a predictor of arterial oxygen desaturation during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1984, 310:1218-21.
106. Nordentoft I. and Svensson G.: The transfer factor (diffusing capacity) as a predictor of hypoxaemia during exercise in restrictive and chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Physiol* 1987, 7:423.
107. Ries AL., Farrow JT. and Clausen JL.: Pulmonary function tests cannot predict exercise-induced hypoxemia in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1988, 93:454.

108. Sue DY., Oren A., Hansen JE. and Wasserman K.: Diffusing capacity for carbon monoxide as a predictor of gas exchange during exercise. *N Engl J Med* 1987, 316:1301.
109. Kelley MA., Panettieri RX, and Krupinski AV.: Resting singlebreath diffusing capacity as a screening test for exercise-induced hypoxemia. *Am J Med* 1986, 80:807-12.
110. Risk C., Epler GR. and Gaensler EA.: Exercise alveolar-arterial oxygen pressure difference in interstitial lung disease. *Chest* 1984, 85: 69-74.