



Difusión pulmonar de monóxido de carbono: actualizaciones en las recomendaciones y procedimiento

Diffusing capacity of the lung for carbon monoxide: updates on recommendations and procedure

Gustavo I Centeno-Sáenz,* Irlanda Alvarado-Amador,* Florisel Almonte-Mora,* Atzimba E Castillo-Ayala,* Alan U Camacho-Jiménez,* Paulina Guinto-Ramírez,* Karla M Pérez-Kawabe,* Rogelio Pérez-Padilla,* Laura Gochicoa-Rangel,*[†] Luis Torre-Bouscoulet,[‡] Ileri Thirión-Romero*

*Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas;

[†]Instituto de Desarrollo e Innovación en Fisiología Respiratoria. Ciudad de México, México.

RESUMEN. La capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono es una prueba que permite evaluar cuantitativamente la transferencia de oxígeno del aire alveolar a la hemoglobina sanguínea a través de la membrana alveolocapilar. Desde su descripción original en 1957, la prueba de difusión pulmonar de monóxido de carbono ha evolucionado gracias al advenimiento de los analizadores de gases de respuesta rápida. Actualmente, el método de medición de respiración única está sólidamente estandarizado y es el recomendado con fines clínicos. La prueba de difusión pulmonar de monóxido de carbono de respiración única tiene implicaciones tanto para el diagnóstico como para el seguimiento y el pronóstico de pacientes con enfermedades crónicas no sólo del sistema respiratorio. Este documento se actualiza con información propuesta por la *European Respiratory Society* y de la *American Thoracic Society* en los estándares de los años 2005, 2017 y 2021 e incluye las recomendaciones técnicas para sistemas de respiración única basados en los analizadores de gases de respuesta rápida aceptadas internacionalmente. A pesar de su valor clínicamente comprobado, la difusión pulmonar de monóxido de carbono es subutilizada, aunque se posiciona como la segunda prueba más importante después de la espirometría. Sin embargo, su relevancia es especialmente destacada en pacientes con enfermedades pulmonares intersticiales, enfisema y enfermedades vasculares pulmonares.

Palabras clave: pruebas de función pulmonar, capacidad de difusión pulmonar, monóxido de carbono, volumen alveolar.

ABSTRACT. The pulmonary diffusing capacity for carbon monoxide is a test that allows quantitative evaluation of the transfer of oxygen from the alveolar air to its union with hemoglobin through the alveolo-capillary membrane. Since its original description in 1957, the pulmonary diffusing capacity for carbon monoxide test has evolved thanks to the advent of rapid response gas analyzers, as well as standardization efforts and vast improvements in the software and reference values. Currently, the single-breath measurement method is strongly standardized and recommended for clinical purposes. The pulmonary carbon monoxide diffusing capacity with the single breath technique has implications for both the diagnosis and the follow-up and prognosis of patients with chronic diseases not limited to the respiratory system. This document is based on the 2005, 2017 and 2021 European Respiratory Society and American Thoracic Society standards to describe technical recommendations for rapid response gas analyzers-based with the single breath systems. The pulmonary carbon monoxide diffusing capacity is underutilized despite its clinically proven value, which ranks second only to spirometry testing. However, it holds particular relevance for patients with interstitial lung diseases, emphysema, and pulmonary vascular diseases.

Keywords: respiratory function tests, pulmonary diffusing capacity, carbon monoxide, alveolar volume.

Correspondencia:

Dra. Ileri Thirión-Romero,

Departamento de Fisiología Respiratoria, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas. Ciudad de México.

Correo electrónico: ileri.thirion@iner.gob.mx

Recibido: 20-III-2024; aceptado: 13-IX-2024.

Citar como: Centeno-Sáenz GI, Alvarado-Amador I, Almonte-Mora F, Castillo-Ayala AE, Camacho-Jiménez AU, Guinto-Ramírez P et al. Difusión pulmonar de monóxido de carbono: actualizaciones en las recomendaciones y procedimiento. *Neumol Cir Torax*. 2023; 82 (4):233-247. <https://dx.doi.org/10.35366/117940>

Abreviaturas:

- ATPD = *ambient temperature, atmospheric pressure, dry conditions*.
 ATPS = *ambient temperature, atmospheric pressure, saturated with water vapour conditions*.
 ATS = *American Thoracic Society*.
 BHT = tiempo de apnea.
 BTPS = *body temperature, ambient pressure, saturated with water vapour conditions*.
 CH₃ = metano.
 COHb = carboxihemoglobina.
 DLCO = difusión pulmonar de monóxido de carbono.
 DLCO_{sb} = difusión pulmonar de monóxido de carbono de respiración única.
 EPID = enfermedad pulmonar intersticial difusa.
 EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
 ERS = *European Respiratory Society*.
 ERV = volumen de reserva espiratoria.
 FRC = capacidad funcional residual.
 FVC = capacidad vital forzada.
 He = helio.
 IVC = capacidad vital inspiratoria.
 KCO = coeficiente de transferencia pulmonar para el monóxido de carbono.
 LIN = límite inferior de la normalidad.
 Ne = neón.
 PiO₂ = presión inspirada de oxígeno.
 RGA = analizadores de gases de respuesta rápida.
 RV = volumen residual.
 TI = tiempo inspiratorio.
 TLC = capacidad pulmonar total.
 TLCO = transferencia pulmonar de monóxido de carbono.
 VA = volumen alveolar.
 V_{in} = volumen inspiratorio.
 V-Q = relación entre ventilación y perfusión.

INTRODUCCIÓN

La medición de la difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO) ha experimentado una evolución significativa desde su estandarización en 1957 por Ogilvie *et al.*¹ El método clásico utilizaba muestras pequeñas de gas exhalado y se requerían varios minutos para medir la concentración de monóxido de carbono. En los últimos años se han desarrollado analizadores de gases de respuesta rápida (RGA) que realizan la medición en menos de 150 milisegundos. Estos avances junto con cálculos rápidos con microprocesadores, y mejores y más numerosos valores de referencia, han generado una revolución en la medición de la DLCO.²

La DLCO es una prueba fundamental para evaluar el intercambio gaseoso en la membrana alveolocapilar, desempeñando un papel crucial en el diagnóstico, manejo y pronóstico de diversas enfermedades no limitadas al sistema respiratorio.^{3,4} Se han utilizado distintas técnicas para evaluar la transferencia de monóxido de carbono a través de la membrana alveolocapilar.⁵ Éstas incluyen: el método de múltiples respiraciones (multirrespiración); el método intrarrespiración «*intra-breath*» que se lleva a cabo

cuando la inspiración máxima es seguida por una exhalación máxima lenta y uniforme, sin un período de apnea en la maniobra;⁶ y el método de «una sola respiración» desarrollado por Krogh en 1910.⁷ Este último método es ampliamente utilizado y el más estandarizado.^{8,9} En el método de «una sola respiración» o «respiración única» (DLCO_{sb}) se realiza un período de apnea de 10 segundos durante la inspiración máxima.¹⁰ Además de la medición de la DLCO_{sb}, la inhalación simultánea de gases inertes, como helio (He), metano (CH₃) o neón (Ne), permiten calcular el volumen alveolar (VA), la capacidad pulmonar total (TLC) y el volumen residual (RV).

Esta revisión hace referencia a la actualización de los estándares del 2005 y 2017 de la *European Respiratory Society* (ERS) y la *American Thoracic Society* (ATS),^{2,8} así como el estándar ERS/ATS-2021¹¹ de estrategias de interpretación de las pruebas de función pulmonar. Estos estándares buscan proporcionar una actualización técnica para los sistemas de DLCO basados en el desarrollo de RGA y describir los nuevos estándares de cálculo que incorporan el análisis continuo de gases de toda la muestra exhalada, así como una interpretación clínica y funcional de los resultados de la prueba.

La medición de DLCO, realizada bajo condiciones estandarizadas y bajo un estricto control de calidad, es una herramienta sensible para detectar cambios en la función pulmonar, incluso menores del 10%.¹² Su disminución puede indicar enfermedades pulmonares crónicas como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o la enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID), mostrando correlación directa con el grado de enfisema, inflamación o fibrosis.^{3,13,14} La DLCO_{sb} también refleja anomalías en enfermedades vasculares pulmonares como: hipertensión pulmonar,¹⁵ embolismo y vasculitis, asimismo, en enfermedades extrapulmonares como hemoglobinopatías,¹⁶ obesidad,¹⁷ anomalías musculoesqueléticas y niveles elevados de carboxihemoglobina (COHb).¹⁸ Este amplio espectro de aplicaciones clínicas destaca la versatilidad de la DLCO_{sb} como un indicador sensible de múltiples condiciones que afectan la función pulmonar y la salud general del individuo.

BASES FISIOLÓGICAS

La DLCO es una prueba que mide las propiedades de la membrana alveolocapilar para el intercambio de oxígeno desde el aire alveolar hasta los eritrocitos en los capilares alveolares, interviniendo por lo mismo, no sólo el mecanismo fisiológico de la difusión pulmonar (*Figura 1*), sino también la ventilación, la perfusión y la relación entre ventilación y perfusión (V-Q). Por este motivo, sobre todo en Europa, se le llama de manera más apropiada transferencia pulmonar de CO (TLCO). Si se quiere conocer más sobre

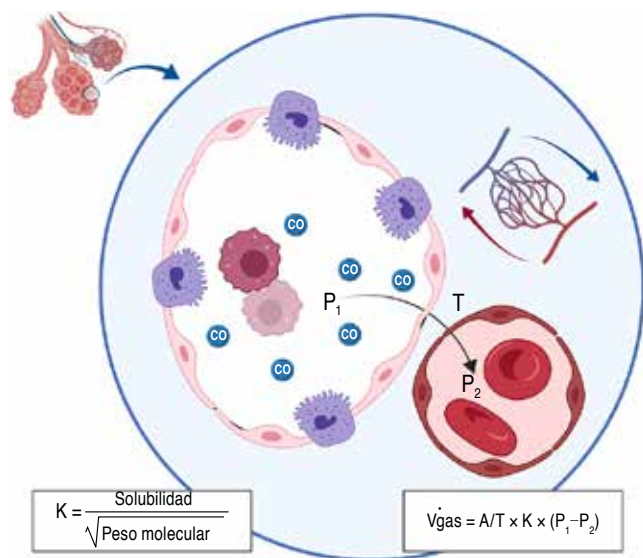


Figura 1: Ley de Fick. La ley de Fick describe los factores que determinan la difusión de un gas a través de una superficie dada (A), el grosor del tejido (T), y la constante de difusión del gas (K), que corresponde a la solubilidad y al peso molecular del gas de prueba, así como la diferencia de presión parcial a través del tejido (P_1-P_2). La constante de difusión es proporcional a la solubilidad de un gas y es inversamente proporcional a la raíz cuadrada del peso molecular del gas.

«Created with BioRender.com»

las bases fisiológicas de la difusión pulmonar de monóxido de carbono se puede consultar el material suplementario.

INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES DE LA PRUEBA

En general, la principal indicación de la prueba de DLCO_{sb} es la evaluación diagnóstica y el seguimiento de las enfermedades del parénquima pulmonar (Tabla 1). Las contraindicaciones actualizadas para la prueba de DLCO_{sb} se encuentra en la Tabla 2.^{2,3,19}

EQUIPO Y CONSUMIBLES DEL DLCO

Los equipos de DLCO deben reunir las recomendaciones técnicas internacionales emitidas por la ATS/ERS 2017,² con los siguientes requerimientos mínimos recomendados para las mediciones de volumen y el analizador rápido de gases, los cuales se pueden consultar en el manual de usuario del equipo y en el material suplementario.

PREPARACIÓN ANTES DE LA PRUEBA

Preparación del personal técnico antes de la prueba

Durante la pandemia por COVID-19, la transmisión de enfermedades se hizo notar más, con el fin de mitigar riesgos.

Se requiere una rigurosa implementación de medidas de seguridad y desinfección (Tabla 3).²⁰

Control de calidad y calibración del equipo^{2,21}

1. Verificación de calibración diaria: iniciar con flujo cero antes de cada maniobra. Verificar calibración de volumen con una jeringa de 3 L, realizando al menos tres flujos distintos (bajo, medio y alto) entre 0.5 y 12 L/s, cumpliendo un requisito de precisión $\leq 2.5\%$.
2. Procedimientos semanales o en caso de problemas: se debe realizar con una jeringa calibrada de 3 L, asegurando que el cálculo de VA esté dentro de ± 300 mL del valor esperado y DLCO sea < 0.166 mmol/min/kPa o < 0.5 mL/min/mmHg. La prueba de control biológico no debe de tener desviaciones $> 12\%$ o > 3 mL/min/mmHg, porque podría indicar problemas de control de calidad.
3. Pruebas mensuales: se recomienda realizar prueba de fugas de la jeringa de calibración de 3 L. Si no retorna

Tabla 1: Indicaciones de la prueba de DLCO_{sb}.

1. Enfermedades obstructivas: <ol style="list-style-type: none"> a. EPOC (disminuida proporcionalmente al grado de enfisema) b. Asma (suele estar normal o aumentada) c. Fibrosis quística (disminuye en estado avanzado) d. Bronquitis crónica (suele estar normal o ligeramente disminuida)
2. Evaluación y seguimiento de enfermedades restrictivas: <ol style="list-style-type: none"> a. Enfermedades intersticiales (habitualmente disminuida) b. Enfermedades restrictivas extrapulmonares (suele estar normal)
3. Enfermedades vasculares pulmonares (habitualmente disminuida): <ol style="list-style-type: none"> a. Tromboembolismo pulmonar crónico b. Hipertensión pulmonar c. Vasculitis pulmonares
4. Evaluación preoperatoria: <ol style="list-style-type: none"> a. Resección por cáncer pulmonar b. Cirugía de reducción de volumen c. Trasplante pulmonar
5. Evaluación de impedimento y discapacidad: <ol style="list-style-type: none"> a. EPOC, enfermedades intersticiales, otras b. Predicción de la desaturación arterial durante el ejercicio en algunos pacientes con enfermedad pulmonar c. Evaluación de los efectos pulmonares de los agentes quimioterapéuticos y otros medicamentos que se conoce causan daño pulmonar, así como de radioterapia
6. Otras aplicaciones clínicas de utilidad de la medición de la DLCO: <ol style="list-style-type: none"> a. Evaluación de hemorragia pulmonar (habitualmente elevada) b. Evaluación de algunas enfermedades infecciosas pulmonares difusas (ej.: neumonía por <i>Pneumocystis</i>) c. Diagnóstico oportuno y seguimiento en los programas de vigilancia respiratoria en medicina ocupacional, en especial en sujetos expuestos a polvos inorgánicos

DLCO = difusión pulmonar de monóxido de carbono. EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Tabla 2: Contraindicaciones de la prueba de DLCO_{sb}.

Absolutas
1. Hipoxemia grave (SpO ₂ < 75%) En este caso su realización se puede evaluar de acuerdo con la altitud en donde se esté efectuando la prueba, y siempre bajo supervisión médica 2. Niveles de carboxihemoglobina elevados (COHb > 10 a 15%)
Relativas
1. Confusión o pobre coordinación muscular que impida realizar la maniobra adecuada 2. Enfermedad cardiovascular aguda o descompensada (infarto, insuficiencia cardíaca, enfermedad cerebrovascular) 3. Neumotórax en los últimos tres meses 4. Riesgo de sangrado por hemoptisis o aneurismas 5. Cirugía (tórax, abdomen, ojos, oído) en el último mes 6. Infecciones respiratorias agudas en las últimas dos semanas (influenza, catarro común) 7. Tuberculosis pulmonar activa 8. Embarazo avanzado o complicado 9. Pacientes con traqueostomía o sondas pleurales 10. Pacientes que no puedan suspender oxígeno suplementario por lo menos durante 10 minutos 11. Pacientes con VC o FVC menor a los volúmenes mínimos requeridos por el equipo

COHb = carboxihemoglobina. DLCO_{sb} = difusión pulmonar de monóxido de carbono de respiración única. FVC = capacidad vital forzada. SpO₂ = saturación de oxígeno por oximetría de pulso. VC = capacidad vital.

Tabla 3: Preparación del personal técnico antes de realizar la prueba de DLCO_{sb}.

1. Dispositivos de barrera y procedimientos de limpieza: – Se debe hacer uso de dispositivos de barrera, como filtros, para prevenir la transmisión cruzada de enfermedades – A pesar del uso de filtros en línea, los estándares ATS y ALAT ²⁰ subrayan la necesidad continua de limpieza y descontaminación regular de los equipos
2. Higiene personal: – El personal de salud debe seguir los estándares recomendados de lavado de manos, ya sea mediante lavado manual (40-60 segundos) o mediante frotado con gel alcohol (20-30 segundos) – Se debe cumplir con los 5 momentos del lavado/higiene de manos, según las directrices de la Organización Mundial de la Salud (OMS)
3. Equipo de protección personal (EPP): – El EPP incluye bata para actividades que pueden generar salpicaduras o líquidos pulverizables de sangre, fluidos orgánicos, secreciones o excreciones – Uso de guantes desechables en procedimientos con contacto potencial con material infeccioso, cambiándolos entre tareas y procedimientos, y realizando lavado de guantes con alcohol gel antes de retirarlos – Uso de mascarilla quirúrgica o N95 durante la atención de pacientes, y protección ocular para prevenir salpicaduras, en caso de enfermedades contagiosas
4. Desinfección y esterilización: – Antes de atender a cada paciente, se debe realizar la desinfección y/o esterilización de equipos, instrumentos y superficies

Estas medidas, basadas en las recomendaciones ALAT (Asociación Latinoamericana de Tórax), son esenciales para garantizar un entorno de prueba seguro y minimizar el riesgo de transmisión de enfermedades.²⁰

ATS = *American Thoracic Society*. DLCO_{sb} = difusión pulmonar de monóxido de carbono de respiración única.

a 10 mL del llenado completo, se debe enviar para reparación. También, se debe realizar una evaluación de linealidad del analizador de gases mediante diluciones conocidas del gas de prueba o utilizando un gas de prueba de alta precisión. Sin embargo, se prefiere la automatización de la linealidad por parte de los fabricantes.

- Recomendaciones generales: en ausencia de un simulador de DLCO y gases de alta precisión, se deben realizar verificaciones del sistema utilizando una jeringa de calibración de 3 L en modo *ambient*

temperature, atmospheric pressure, saturated with water vapour (ATPS) conditions, con informes de VA en *ambient temperature, atmospheric pressure, dry (ATPD) conditions* en lugar de *body temperature, ambient pressure, saturated with water vapour (BTPS) conditions*. Debe existir una opción de calibración digital para verificar los algoritmos computacionales del sistema. Esta opción debe utilizar datos simulados de flujo, concentración de CO y concentración de gas trazador de maniobras estandarizadas con una DLCO conocida.

Instrucciones para el paciente

Para minimizar la variabilidad, se deben de considerar las siguientes especificaciones antes de la prueba, instrucciones para el paciente antes de la prueba (Tabla 4) y preparación del paciente para la prueba (Tabla 5).

PROCEDIMIENTO^{2,8,22,23}

1. En el sistema del equipo difusor se colocarán los datos del paciente, para la interpretación de los valores de $DLCO_{sb}$ se requiere un ajuste por el espacio muerto del equipo y la presión barométrica (altitud), lo cual debería realizarse mediante el software del equipo antes de calcular los valores predichos.
2. Realizar una espirometría para obtener una maniobra de capacidad vital forzada (FVC) de acuerdo con los últimos estándares internacionales.
3. El individuo se coloca en posición correcta, sujetando la boquilla y colocando la pinza nasal adecuadamente. Siempre debe de utilizarse una boquilla nueva con filtro en cada paciente y corroborar que no haya fugas a través de la boquilla o nariz.
4. Como se ilustra en la Figura 2, se inicia con dos a tres respiraciones en volumen corriente, manteniendo capacidad funcional residual (FRC) estable.²⁴

Tabla 4: Instrucciones para el paciente antes de la prueba de $DLCO_{sb}$.

1. Evitar fumar o vapear el día de la prueba, anotar la hora del último consumo
2. Evitar uso de prendas restrictivas de tórax (chalecos, corsé o ropa muy ajustada)
3. No es necesario suspender medicación de base
4. No se requiere ayuno para la prueba, se recomienda alimentación ligera
5. Evitar ejercicio intenso, por lo menos cuatro horas antes (en caso de que el paciente haya realizado ejercicio, es necesario especificarlo)
6. No utilizar oxígeno suplementario por ≥ 10 minutos, si el estado clínico del paciente lo permite
7. Evitar consumir alcohol el día de la prueba
8. En caso de que también deba realizarse prueba de lavado de nitrógeno, se recomienda que la prueba de difusión de monóxido de carbono se efectúe primero; en caso de realizarse posteriormente, esperar el doble de tiempo de la duración de la prueba de lavado de nitrógeno²
9. En caso de sospecha de niveles elevados de COHb (fumadores, bomberos, etc.), sí se recomienda realizar su medición^{18,24}
10. Se recomienda aplicar un cuestionario breve de antecedentes médicos, que incluya:
 - a. Historia de tabaquismo y vapeo actual o pasado, número total de años de fumador y promedio diario de cigarrillos por día
 - b. Historia de exposición laboral a humos o polvos, número total de años de exposición y promedio de horas por día
 - c. Historia de síntomas respiratorios: disnea, sibilancias, tos y expectoración
 - d. Contraindicaciones de la prueba: enfermedad cardiovascular aguda, infecciones respiratorias agudas o activas (influenza, resfriado común, tuberculosis, etc.), embarazo avanzado o complicado

COHb = carboxihemoglobina. $DLCO_{sb}$ = difusión pulmonar de monóxido de carbono de respiración única.

Tabla 5: Preparación del paciente para realizar la prueba de $DLCO_{sb}$.

1. Recepción y confirmación de identidad:
 - El técnico o médico encargado recibe al paciente y confirma su nombre completo y fecha de nacimiento, asegurándose de que coincidan con la solicitud médica y el número de expediente o registro, si aplica
 - Se revisan las contraindicaciones, y si alguna está presente, la prueba no se realiza a menos que el médico tratante lo autorice por escrito o lo apruebe el director médico del laboratorio
2. Mediciones antropométricas de peso y talla se realizarán de acuerdo con lo establecido en otras pruebas de función pulmonar
3. Datos demográficos:
 - Se registra la edad del paciente en años cumplidos al día de la prueba y otros datos demográficos como la etnia
 - La altitud de la región donde se realiza la prueba debe registrarse para ajustes, si es necesario
 - Estos datos se ingresan en el programa de datos del equipo
4. Información adicional:
 - Se registra el consumo de tabaco o vapeo, ejercicio físico intenso previo y el uso de broncodilatadores inhalados
 - El paciente descansa sentado durante al menos 10 minutos antes de la prueba
5. Instrucciones para la maniobra:
 - La maniobra se explica en un lenguaje claro y fácil para el paciente, asegurándose de que comprenda cada paso
 - Se explica el uso de la pinza nasal y se instruye al paciente sobre el uso adecuado de la boquilla
 - Las instrucciones incluyen sujetar la boquilla con los dientes, sin morder, sellarla con los labios alrededor y evitar introducir la lengua en el orificio
 - Colocar al paciente en posición correcta: sentado, con los dos pies apoyados en el suelo, tronco erguido y cabeza ligeramente elevada (mantener esta posición durante toda la maniobra)

$DLCO_{sb}$ = difusión pulmonar de monóxido de carbono de respiración única.

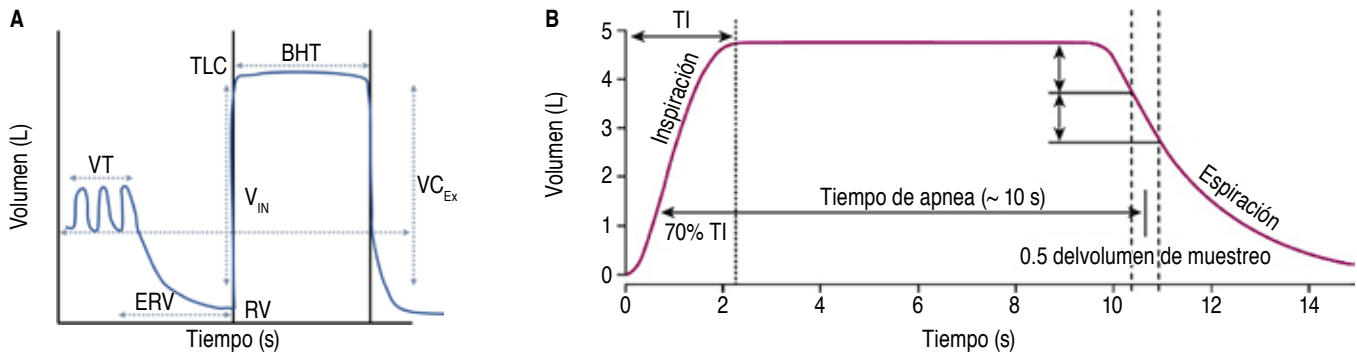


Figura 2: Maniobra de $DLCO_{sb}$ de una sola respiración. **A)** La maniobra inicia con una respiración estable a volumen corriente (VT) seguida de una maniobra de volumen de reserva espiratoria (ERV) relajada. Al llegar a volumen residual (RV), el sujeto debe completar la capacidad vital inspiratoria que determina el volumen inspiratorio (V_{IN}) de la maniobra en menos de 4 segundos, hasta llegar a capacidad pulmonar total (TLC). Posterior a ello se realiza una apnea de 10 ± 2 segundos seguida de una espiración no forzada (VC_{Ex}) durante al menos 4 segundos. **B)** El tiempo de apnea (BHT) se calcula por el método de Jones-Mead, que incluye 70% del tiempo inspiratorio (TI) hasta la mitad del tiempo del muestreo alveolar.

$DLCO_{sb}$ = difusión pulmonar de monóxido de carbono de respiración única.

Modificado de: DeCato TW.²³

5. Desde FRC, se le pide al paciente que exhale de manera relajada hasta RV (maniobra de volumen de reserva espiratoria, ERV), en donde debe lograr una meseta (< 25 mL) de al menos un segundo, y entonces se activa la válvula.
 - a. En pacientes obstructivos, donde la exhalación hasta RV puede requerir mayor tiempo, se recomienda que esta parte de la maniobra se limite a < 12 s, lo que permite a este grupo de pacientes exhalar lo suficiente para lograr capacidad vital máxima en la inhalación subsecuente.
6. En RV, se le pide al sujeto que inhale de manera rápida hasta TLC (donde la boquilla está conectada a la fuente de gas).
7. La maniobra de capacidad vital inspiratoria (IVC) máxima debe realizarse en menos de cuatro segundos, alcanzando un volumen $\geq 90\%$ de la FVC medida por espirometría previamente (con una tolerancia mínima de 85% para una calidad B y 80% para una calidad C).
8. Se le pide al paciente mantener un período de apnea durante 10 ± 2 s, evitando fugas y maniobras de Valsalva o Müller (esfuerzo espiratorio o inspiratorio contra una glotis cerrada, respectivamente).
9. Se instruye al sujeto realizar una espiración no forzada, sin interrupciones o titubeos.
10. En los sistemas rápidos (RGA), la exhalación debe continuar hasta RV, lo que mejora la medición del VA.
11. En caso de una maniobra fallida, se deben de repetir las instrucciones y la demostración si es necesario.
12. El tiempo entre maniobras debe ser al menos de cuatro minutos, para permitir la eliminación adecuada del gas trazador, en los casos de obstrucción grave al flujo de aire se recomienda hasta 10 minutos de espera.
13. Se requiere completar un mínimo de dos maniobras que reúnan criterios de aceptabilidad y repetibilidad, con

un máximo de cinco intentos, esto con el fin de evitar el aumento de COHb en la sangre (cinco maniobras de $DLCO_{sb}$ aumenta del 3-3.5% de COHb en la sangre).²⁴

Un volumen inspiratorio submáximo del gas de muestreo menor que la capacidad vital conocida puede afectar la inhalación de monóxido de carbono, dependiendo si fue de una exhalación hasta RV subóptima (realizada en TLC) o fue por una inhalación subóptima desde RV (maniobra lograda por debajo de TLC). En el primer caso, el VA y la $DLCO_{sb}$ calculada refleja de manera segura el volumen pulmonar y las propiedades del pulmón en TLC. En el segundo caso, el VA se reduce y la medición de $DLCO$ se ve afectada.

La inspiración debe ser rápida, ya que el cálculo de la $DLCO_{sb}$ asume que hay un llenado pulmonar instantáneo, esto explicado porque cuando los pulmones se llenan de manera más lenta, disminuyen la cantidad de tiempo que el pulmón está en inspiración total, con la consecuente reducción de la entrada de monóxido de carbono.

Las maniobras de Valsalva o Müller pueden afectar el cálculo de la $DLCO_{sb}$, disminuyendo o aumentando el volumen de sangre intratorácico, resultando en un aumento o disminución en la $DLCO_{sb}$, respectivamente para cada maniobra. En la *Figura 3*, se muestran algunos artefactos que se pueden observar durante la maniobra.

REVISIÓN DE RESULTADOS

Criterios de aceptabilidad²

1. Obtener un volumen inspiratorio (V_{IN}) $\geq 90\%$ de la FVC más grande en la misma sesión de prueba; si esto no se logra, podemos obtener una calidad A con un

$V_{IN} \geq 85\%$ de la FVC más grande en la misma sesión de prueba junto con un VA dentro de 200 mL o el 5% (lo que sea mayor) del VA más grande de otras maniobras aceptables.

2. Tiempo inspiratorio (TI) menor a 4 segundos (obtener un 85% del gas de prueba inhalado en < 4 segundos).
3. Tiempo de apnea (BHT) estable durante 10 ± 2 segundos sin evidencia de fugas o maniobras de Valsalva/Müller durante este tiempo.
4. En los analizadores clásicos el tiempo de exhalación debe ser mayor a 4 segundos (es decir, que la recolección de la muestra se haya completado dentro de los 4 segundos posteriores al inicio de la exhalación). En los analizadores de respuesta rápida la exhalación debe continuar hasta el volumen residual, con un tiempo máximo de exhalación de 12 segundos, lo que proporciona una mejor medición del VA.

Valoración de repetibilidad

La variabilidad de la $DLCO_{sb}$ depende más de factores técnicos que biológicos. La prueba de $DLCO_{sb}$ debe tener al menos dos maniobras repetibles en dos unidades de $DLCO_{sb}$ en mL/min/mmHg (equivalente a 0.67 unidad en mmol/min/kPa). Se considera que más del 95.5% de los pacientes pueden alcanzar este criterio de repetibilidad.^{2,9}

Control de calidad de la maniobra de $DLCO_{sb}$

Una maniobra grado A es la que cumple con todos los criterios de aceptabilidad, por lo tanto, se debe informar la $DLCO_{sb}$ promedio de dos maniobras de grado A que sean repetibles. Si después de repetir la prueba, el operador no puede obtener dos maniobras repetibles de grado A, entonces se informan los valores con la advertencia al intérprete de que la sesión de prueba no fue óptima (Tabla 6).²

INFORME DE LA $DLCO_{sb}$

Consideraciones especiales y limitaciones para la $DLCO_{sb}$

1. Para la interpretación de los resultados de la $DLCO_{sb}$ se debe realizar ajuste del espacio muerto del equipo.¹¹ En el ajuste del espacio muerto debe incluirse el circuito respiratorio proximal al punto de muestreo, el filtro y la boquilla del analizador de gases, que debe ser < 200 mL. Se recomiendan volúmenes de espacio muerto más pequeños para pacientes de edad pediátrica y adultos con una capacidad vital inferior a 2 L.²⁵
2. La $DLCO_{sb}$ se incrementa con las grandes altitudes por menor competencia de oxígeno debido a menor PiO_2 .²⁶
3. Las concentraciones de hemoglobina, COHb y contra-presión o un aumento en las resistencias de salida del monóxido de carbono pueden afectar la prueba de $DLCO_{sb}$, por lo que debe ser considerados al momento de la interpretación.^{11,16}
4. Se ha informado una variación diurna en el resultado de la $DLCO$ (caída de 1.2%/hora de las 9:30 a.m. a las 5:50 p.m.).²⁷
5. Existe un cambio de hasta 13% durante los ciclos menstruales. El valor más alto de $DLCO_{sb}$ se da justo antes de la menstruación y el valor menor al tercer día de la menstruación.²⁸
6. Puede haber una reducción de hasta el 15% del valor de $DLCO_{sb}$ a los 90 minutos de haber ingerido alcohol.^{29,30}
7. El tabaquismo afecta los resultados de la prueba, se ha observado una prevalencia de una $DLCO_{sb}$ por debajo del límite inferior de la normalidad (LIN) en pacientes sin obstrucción de la vía aérea en un 26.7% cuando son fumadores activos, y del 14.4% en aquellos que dejaron de fumar.³¹
8. Se ha descrito un incremento de la $DLCO_{sb}$ durante el embarazo (primer trimestre) no consistentemente encontrado en otros estudios.^{32,33}

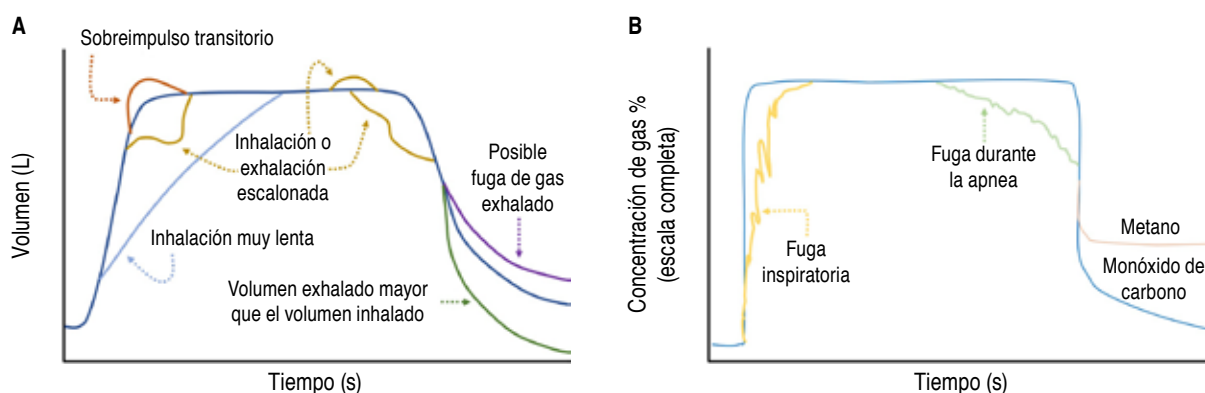


Figura 3: Artefactos de la $DLCO$. **A y B)** Se muestran problemas que pueden ocurrir durante la maniobra para $DLCO_{sb}$ que puede llevar a errores de medición. $DLCO$ = difusión pulmonar de monóxido de carbono. $DLCO_{sb}$ = difusión pulmonar de monóxido de carbono de respiración única.

Modificada de: Graham BL, et al.²

Tabla 6: Clasificación del control de calidad.

Calidad	V_{IN}/FVC (%)	T_A	Tiempo de colección de la muestra* (segundos)
A	$\geq 90^\dagger$	8-12 s	≤ 4
B	≥ 85	8-12 s	≤ 4
C	≥ 80	8-12 s	≤ 5
D	≤ 80	< 8 o > 12 s	≤ 5
F	≤ 80	< 8 o > 12 s	> 5

Calidad A: cumple con todos los criterios de aceptabilidad. Informar la $DLCO_{sb}$ promedio de dos maniobras calidad A repetibles.

Repetición no exitosa (si no se obtienen dos maniobras calidad A repetibles):

1. Dos o más maniobras A no repetibles entre sí, pero aceptables: Informar el promedio de la $DLCO_{sb}$ de esas maniobras aceptables
2. Sólo se obtiene una maniobra A: Informar el valor de $DLCO_{sb}$ de esa maniobra
3. No se obtienen maniobras A: informar el promedio de $DLCO_{sb}$ de las maniobras con grados B, C o D
4. Sólo se obtienen maniobras F: No informar ningún valor de $DLCO_{sb}$

Nota: en cada una de estas situaciones se deben anotar estas desviaciones de los criterios de aceptabilidad para advertir al intérprete de los resultados de la prueba. $DLCO_{sb}$ = difusión pulmonar de monóxido de carbono de respiración única. FVC = capacidad vital forzada. T_A = tiempo de apnea. VA = volumen alveolar. V_{IN} = volumen inspirado.

* Sólo en analizadores clásicos, en analizadores de respuesta rápida es necesario llegar a volumen residual con un máximo de 12 segundos.

$^\dagger V_{IN}/FVC \geq 85\%$ y volumen alveolar dentro de 200 mL o 5% (lo que sea mayor) del VA más grande de otra maniobra aceptable.

9. La maniobra de Valsalva puede disminuir la $DLCO_{sb}$ debido a que disminuye la cantidad de sangre en los capilares pulmonares.¹²
10. En sujetos con enfermedad obstructiva el uso de broncodilatador aumenta la $DLCO_{sb}$ hasta 6%, por lo que el uso de estos medicamentos debe ser registrado por el técnico.³⁴ Sin embargo, en estudios recientes no se encontraron efectos significativos en la $DLCO$ con dosis menores a 1,000 μ g de salbutamol, por lo que no se desaconseja el uso de broncodilatadores antes de la prueba de $DLCO$.²

AJUSTES EN EL VALOR DE $DLCO_{sb}$

Existen factores fisiológicos que pueden afectar la medición de $DLCO_{sb}$, induciendo cambios en direcciones opuestas, por ello, los estándares actuales recomiendan cuatro ajustes: Hb, COHb, la presión inspirada de oxígeno (PiO_2) o ajuste de altitud y ajuste por VA. Se sugiere ajustar estos factores en el valor predicho de $DLCO_{sb}$ en lugar del valor medido. Este valor predicho se calcula a partir de mediciones en individuos sanos sin enfermedad, con niveles normales de Hb y COHb, realizadas en reposo y con respiración al aire ambiente. Si alguna de estas condiciones no se cumple, se aconseja realizar ajustes correspondientes en el valor predicho, los cuales se pueden consultar en el material suplementario.^{2,11}

PROCESO DE INTERPRETACIÓN BÁSICA

1. Las mediciones primarias son el coeficiente de transferencia pulmonar para el monóxido de carbono (KCO)

(cambio de concentración de monóxido de carbono medido en el tiempo por unidad de volumen y presión) y VA, su producto ($DLCO = KCO \times VA$) es el índice clave que se interpreta para la transferencia de gases.

2. Definir el patrón de difusión de la membrana alveolocapilar según las concentraciones de $DLCO_{sb}$ propuestos por el estándar técnico de estrategias de interpretación ATS/ERS del 2022,¹¹ algoritmo de la Figura 4.
3. Para la graduación de la gravedad se recomienda utilizar la puntuación Z de $DLCO_{sb}$, es decir, la medición de la $DLCO$ expresada en desviaciones estándar por fuera de la que predicen los valores de referencia para individuos de la misma talla, edad y sexo generándose las siguientes categorías:

- a. $DLCO$ normal: ± 1.645 DE.
- b. Disminución leve: de - 1.645 a - 2.5 DE.
- c. Disminución moderada: de - 2.51 a - 4.0 DE.
- d. Disminución grave: < - 4.1 DE.

4. También es útil comparar VA con TLC medido por pletismografía corporal para analizar si la mala distribución del gas de prueba que puede contribuir a disminuir la $DLCO_{sb}$ (es decir, la captación de monóxido de carbono sólo se puede analizar para las regiones en las que se distribuyen los gases de prueba). El valor normal para la relación VA/TLC en adultos es aproximadamente 0.85-0.90.³⁵ Valores significativamente por debajo de esto sugieren que es probable que las deficiencias en la mezcla de gases contribuyan a una baja $DLCO_{sb}$ medida. En ausencia

de datos de volumen pulmonar por pletismografía, la presencia de una pendiente pronunciada hacia abajo en el trazado del gas inerte durante la exhalación sugiere la posibilidad de una mala distribución del gas; sin embargo, no hay formas ideales de ajustar estas condiciones.¹¹

5. Graduación de calidad de acuerdo con la [Tabla 6](#).
6. La elección de la ecuación de referencia puede afectar la interpretación final. Cada laboratorio debe seleccionar la ecuación más apropiada para los métodos y la población seleccionada. Esto es esencial ya que se han

descrito grandes diferencias entre las ecuaciones de referencia.^{11,26,36}

En México contamos con dos ecuaciones de referencia, las cuales fueron realizadas en su mayoría en la Ciudad de México (2,240 m sobre el nivel del mar), en población pediátrica (4 a 20 años de edad) por Gochicoa et al.³⁷ y en población adulta (22 a 83 años de edad) por Vázquez et al., esta última incluye el ajuste por altitud.³⁸

7. Para la interpretación deben considerarse los valores ajustados pertinentes para la altitud (PiO_2), el valor de Hb y COHb.

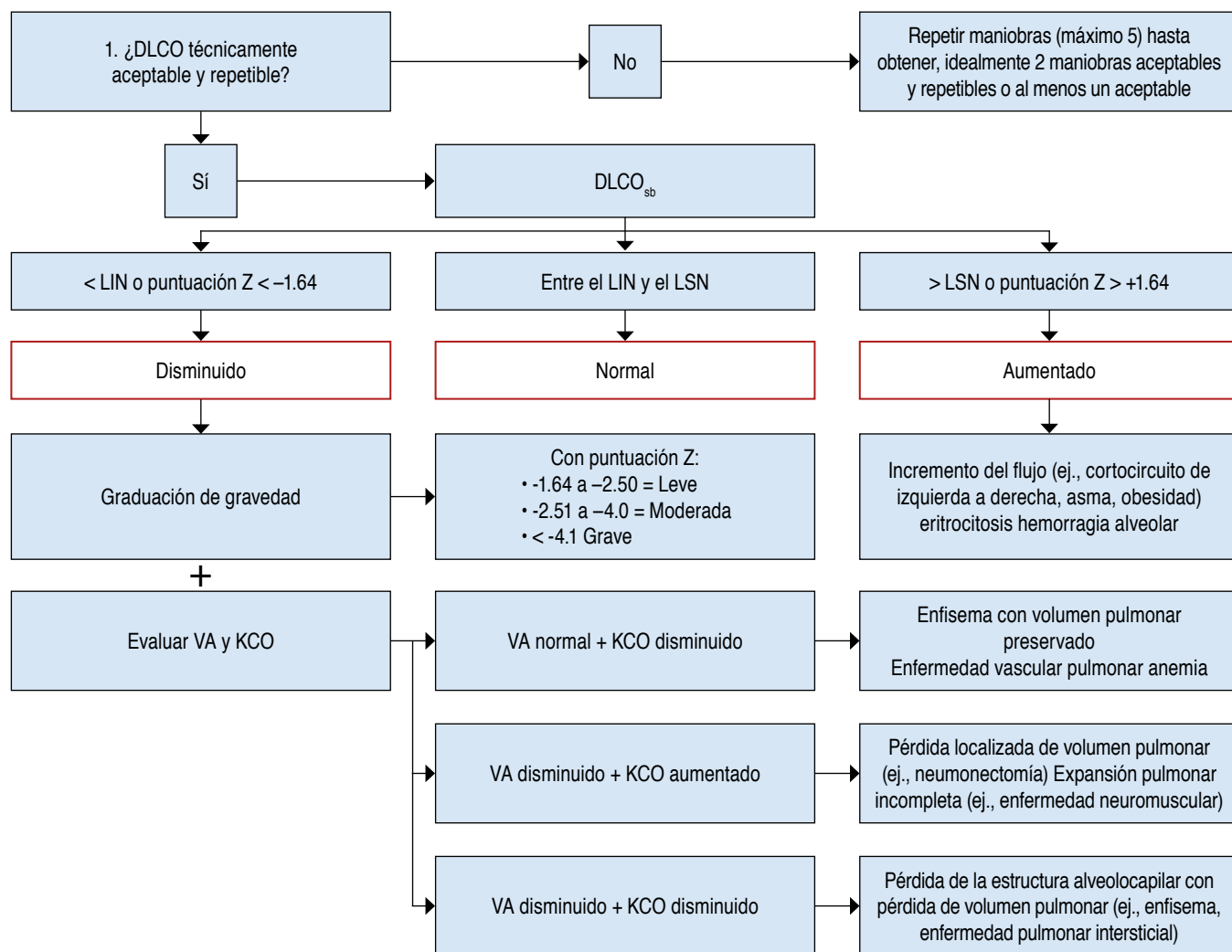


Figura 4: Algoritmo de interpretación de los patrones anormales de $DLCO_{sb}$. La interpretación de la $DLCO_{sb}$ implica, en primer lugar, determinar si es baja o alta en relación con los percentiles 5 y 95 de los valores de referencia. Una $DLCO_{sb}$ elevada generalmente indica aumento del volumen sanguíneo pulmonar, eritrocitosis o hemoglobina libre en las vías respiratorias. Para comprender una $DLCO_{sb}$ baja, se examinan los componentes: volumen alveolar (VA) y coeficiente de transferencia de CO (KCO). El VA normal sugiere afectación vascular pulmonar, enfisema con un volumen preservado o anemia. Un VA bajo con KCO baja o normal indica pérdida de estructura alveolocapilar, como en enfisema o en enfermedad pulmonar intersticial (EPI). Con un VA bajo y una KCO alta, se sugiere un estado de bajo volumen pulmonar.

Nota: la interpretación de este algoritmo hace referencia a diagnósticos clínicos presuntivos, no deben considerarse como diagnósticos definitivos.

DLCO = difusión pulmonar de monóxido de carbono. $DLCO_{sb}$ = difusión pulmonar de monóxido de carbono de respiración única.

CONCLUSIONES

La DLCO es una prueba de función pulmonar que evalúa el intercambio gaseoso y desempeña un papel crucial para el diagnóstico, seguimiento y pronóstico de múltiples enfermedades. Es crucial destacar que la DLCO no puede ser evaluada de manera aislada; es necesario considerar sus componentes constitutivos, como VA y KCO. Ignorar estas variables puede resultar en la pérdida de información clínica relevante. Además, se enfatiza la importancia de realizar un análisis integrado de la DLCO en conjunto con otras pruebas funcionales pulmonares y los datos clínicos disponibles.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Financiamiento: este manuscrito no recibió ningún apoyo financiero.

REFERENCIAS

- Ogilvie CM, Forster RE, Blakemore WS, Morton JW. A standardized breath holding technique for the clinical measurement of the diffusing capacity of the lung for carbon monoxide 1. *J Clin Invest.* 1957;36(1 Pt 1):1-17. Available in: <http://www.jci.org/articles/view/103402>
- Graham BL, Brusasco V, Burgos F, Cooper BG, Jensen R, Kendrick A, et al. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J.* 2017;49(1):1600016. Available in: <https://doi.org/10.1183/13993003.00016-2016>
- Neder JA, Berton DC, Muller PT, O'Donnell DE. Incorporating lung diffusing capacity for carbon monoxide in clinical decision making in chest medicine. *Clin Chest Med.* 2019;40(2):285-305. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2019.02.005>
- Baldini M, Chiapella MN, Fernandez A, Guardia S, De Vito EL, Sala H, et al. Capacidad de difusión de monóxido de carbono, pautas para su interpretación. 4 ed. Buenos Aires: Medicina; 2020. p. 359-730.
- Cotes JE, Chinn DJ, Quanjer PH, Roca J, Yernault JC. Standardization of the measurement of transfer factor (diffusing capacity). report working party standardization of lung function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl.* 1993;16:41-52. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8499053>
- Huang YCT, O'Brien SR, MacIntyre NR. Intra-breath diffusing capacity of the lung in healthy individuals at rest and during exercise. *Chest.* 2002;122(1):177-185. Available in: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369216462963>
- Hughes JMB, Bates DV. Historical review: the carbon monoxide diffusing capacity (DICO) and its membrane (Dm) and red cell (Vc) components. *Respir Physiol Neurobiol.* 2003;138(2-3):115-142. Available in: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1569904803002131>
- MacIntyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, van der Grinten CPM, Brusasco V, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J.* 2005;26(4):720-735. Available in: <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00034905>
- Wise RA, Teeter JG, Jensen RL, England RD, Schwartz PF, Giles DR, et al. Standardization of the single-breath diffusing capacity in a multicenter clinical trial. *Chest.* 2007;132(4):1191-1197. Available in: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S001236921536712X>
- Crapo RO, Jensen RL, Wanger JS. Single-breath carbon monoxide diffusing capacity. *Clin Chest Med.* 2001;22(4):637-649. Available in: [https://doi.org/10.1016/s0272-5231\(05\)70057-5](https://doi.org/10.1016/s0272-5231(05)70057-5)
- Stanojevic S, Kaminsky DA, Miller MR, Thompson B, Aliverti A, Barjaktarevic I, et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *Eur Respir J.* 2022;60(1):2101499. Available in: <https://doi.org/10.1183/13993003.01499-2021>
- Jensen RL, Crapo RO. Diffusing capacity: how to get it right. *Respir Care.* 2003;48(8):777-782. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12890298>
- Balasubramanian A, Putcha N, MacIntyre NR, Jensen RL, Kinney G, Stringer WW, et al. Diffusing capacity and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc.* 2023;20(1):38-46. Available in: <https://doi.org/10.1513/annalsats.202203-226oc>
- Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis (an Update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: an official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;205(9):e18-e47. Available in: <https://doi.org/10.1164/rccm.202202-0399st>
- Sivova N, Launay D, Wémeau-Stervino L, De Groote P, Remy-Jardin M, Denis G, et al. Relevance of partitioning DLCO to detect pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *PLoS One.* 2013;8(10):e78001. Available in: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078001>
- Mohsenifar Z, Brown HV, Schnitzer B, Prause JA, Koerner SK. The effect of abnormal levels of hematocrit on the single breath diffusing capacity. *Lung.* 1982;160(6):325-330. Available in: <https://doi.org/10.1007/bf02719308>
- Holley AB, Carbone T, Holtzclaw AW, Huprikar NA, Wagner R, Morris MJ. Obesity-related changes in diffusing capacity and transfer coefficient of the lung for carbon monoxide and resulting patterns of abnormality across reference equations. *Ann Am Thorac Soc.* 2023;20(7):969-975. Available in: <https://doi.org/10.1513/annalsats.202207-640oc>
- Coburn RF, Forster RE, Kane PB. Considerations of the physiological variables that determine the blood carboxyhemoglobin concentration in man. *J Clin Invest.* 1965;44(11):1899-1910. Available in: <https://doi.org/10.1172/jci105296>
- Cooper BG. An update on contraindications for lung function testing. *Thorax.* 2011;66(8):714-723. Available in: <https://doi.org/10.1136/thx.2010.139881>
- Schonfeldt-Guerrero P, Gochicoa-Rangel L, Aguirre Franco C, Arce SC, Rodríguez Flores C. ALAT 2023 Recommendations for Performing Respiratory Function Studies. *Arch Bronconeumol.* 2023;59(10):619-620. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2023.04.004>
- Haynes JM, Ruppel GL, Kaminsky DA. Should diffusing capacity quality control be treated like other laboratory devices? *Eur Respir J.* 2021;58(6):2102642. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34737225>
- Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL, et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(8):e70-e88. Available in: <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1590st>
- DeCato TW, Hegewald MJ. Breathing red: Physiology of an elevated single-breath diffusing capacity of carbon monoxide. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13(11):2087-2092. Available in: <https://doi.org/10.1513/annalsats.201605-355cc>

24. Zavorsky GS. The rise in carboxyhemoglobin from repeated pulmonary diffusing capacity tests. *Respir Physiol Neurobiol.* 2013;186(1):103-108. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.resp.2013.01.001>
25. Stanojevic S, Graham BL, Cooper BG, Thompson BR, Carter KW, Francis RW, et al. Official ERS technical standards: Global Lung Function Initiative reference values for the carbon monoxide transfer factor for Caucasians. *Eur Respir J.* 2017;50(3):1700010. Available in: <https://doi.org/10.1183/13993003.00010-2017>
26. Gray G, Zamel N, Crapo RO. Effect of a simulated 3,048 meter altitude on the single-breath transfer factor. *Bull Eur Physiopathol Respir.* 1986;22(5):429-431.
27. Kirla KT, Nemes S, Betts J, Kristensson C, Mo J, Asimus S, et al. Diurnal variation in DLCO and non-standardized study procedures may cause a false positive safety signal in clinical trials. *Respir Med.* 2022;191:106705. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106705>
28. Sansores RH, Abboud RT, Kennell C, Haynes N. The effect of menstruation on the pulmonary carbon monoxide diffusing capacity. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152(1):381-384. Available in: <https://doi.org/10.1164/ajrccm.152.1.7599851>
29. Simeone F, Wiese J, Glindmeyer H, Lasky J. The effects of ethanol ingestion on the accuracy of pulmonary diffusing capacity measurement. *Chest.* 2005;128(6):3875-3880. Available in: <https://doi.org/10.1378/chest.128.6.3875>
30. Peavy HH, Summer WR, Gurtner G. The effects of acute ethanol ingestion on pulmonary diffusing capacity. *Chest.* 1980;77(4):488-492. Available in: <https://doi.org/10.1378/chest.77.4.488>
31. Garcia-Río F, Miravittles M, Soriano JB, Cosío BG, Soler-Cataluña JJ, Casanova C, et al. Prevalence of reduced lung diffusing capacity and CT scan findings in smokers without airflow limitation: a population-based study. *BMJ Open Respir Res.* 2023;10(1):e001468. Available in: <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2022-001468>
32. Gazioglu K, Kaltreider NL, Rosen M, Yu PN. Pulmonary function during pregnancy in normal women and in patients with cardiopulmonary disease. *Thorax.* 1970;25(4):445-450. Available in: <https://doi.org/10.1136/thx.25.4.445>
33. Milne JA, Mills RJ, Coutts JR, Macnaughton MC, Moran F, Pack AI. The effect of human pregnancy on the pulmonary transfer factor for carbon monoxide as measured by the single-breath method. *Clin Sci Mol Med.* 1977;53(3):271-276. Available in: <https://doi.org/10.1042/cs0530271>
34. Balasubramanian A, MacIntyre NR, Henderson RJ, Jensen RL, Kinney G, Stringer WW, et al. Diffusing capacity of carbon monoxide in assessment of COPD. *Chest.* 2019;156(6):1111-1119. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.06.035>
35. Hughes JMB, Pride NB. Examination of the carbon monoxide diffusing capacity (DLCO) in relation to its KCO and VA components. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(2):132-139. Available in: <https://doi.org/10.1164/rccm.201112-2160ci>
36. 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.* 1959;146(3):572-582. Available in: <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1959.sp006212>
37. Gochicoa-Rangel L, Del-Río-Hidalgo R, Álvarez-Arroyo MR, Martínez-Briseño D, Mora-Romero U, Martínez-Valdeavellano L, et al. Diffusing capacity of the lung for carbon monoxide in Mexican/Latino children. Quality control and reference values. *Ann Am Thorac Soc.* 2019;16(2):240-247. Available in: <https://doi.org/10.1513/annalsats.201712-922oc>
38. Vázquez-García JC, Pérez-Padilla R, Casas A, Schonfeldt-Guerrero P, Pereira J, Vargas-Domínguez C, et al. Reference values for the diffusing capacity determined by the single-breath technique at different altitudes: the Latin American Single-Breath Diffusing Capacity Reference Project. *Respir Care [Internet].* 2016;61(9):1217-1223. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27587868>

MATERIAL SUPLEMENTARIO

Difusión pulmonar de monóxido de carbono: actualizaciones en las recomendaciones y procedimiento

BASES FISIOLÓGICAS

La extraordinaria afinidad del monóxido de carbono (CO) por la hemoglobina permite que este gas sea útil para evaluar el intercambio de gases en la membrana alveolocapilar. Esta medición refleja tanto la difusión del CO, como la velocidad de absorción por la hemoglobina (Hb). Existen varios procesos por los cuales se interfiere la transferencia o captación del CO desde el exterior hasta la Hb, estos procesos están determinados por la ley de difusión de Fick, que describe el flujo de un gas a través de una barrera semipermeable, fórmula 1:

$$\text{Flujo de gas } (\dot{V}) = (A/T) \times (P_1 - P_2) \times K$$

(Fórmula 1)

La cantidad de gas transferido por unidad de tiempo (\dot{V}) es directamente proporcional al área o superficie de difusión (A), a la constante de difusión del gas (K) y al gradiente de presión parcial de los gases a través de la membrana ($P_1 - P_2$); e inversamente proporcional al grosor de la membrana (T). Aplicando esta ecuación a la transferencia de gases pulmonares, P_1 y P_2 son las concentraciones de gas en el alvéolo y el capilar pulmonar, respectivamente. Dado que no es posible precisar el área alveolar (A), el grosor de la membrana (T) y la constante de difusión (K) de la membrana alveolocapilar para todo el pulmón, estas variables son reemplazadas por una constante única (DL), que representa la capacidad de difusión para el pulmón como un todo¹ (Figura 1S).

La medición de la capacidad de transferencia de CO se prefiere a la de oxígeno (O_2) por varias razones. Aunque ambos gases difunden fácilmente a través de la membrana alveolocapilar y se combinan con la Hb, el CO tiene una afinidad mayor que el O_2 ; esto es, unas 210 veces más afín por la Hb. La medición del CO, siendo fácilmente detectable, proporciona una evaluación más precisa de las propiedades de difusión pulmonar. Cuando se mide el CO, se asume que la P_2 en la ecuación es cero debido a la alta afinidad del CO por la Hb^{2,3} en contraste, la presión parcial de oxígeno (PO_2) en el capilar aumenta a medida que el eritrocito viaja a lo largo del capilar pulmonar, de modo que, en condiciones normales de reposo y gasto cardíaco, la presión de oxígeno en el alvéolo y el capilar llegan a un equilibrio cercano cuando el eritrocito está sólo a un tercio de la longitud del capilar. En este punto, no se puede transferir más O_2 . Sin embargo, si más sangre fluye a través del capilar, se puede tomar una mayor cantidad de

O_2 , haciendo que la captación de O_2 sea tanto «limitada por la difusión» como «por la perfusión».⁴

Aunque hay situaciones en las que la transferencia de O_2 puede estar limitada por la difusión, el desequilibrio entre la ventilación-perfusión y el cortocircuito («shunt») son causas mucho más importantes de hipoxemia en reposo que los cambios en el grosor de la membrana alveolocapilar.^{5,6} Por otro lado, la difusión puede llegar más fácilmente a su máximo y limitar la transferencia de oxígeno durante el ejercicio y en la altitud.

La presión parcial inicial de CO en el alvéolo ($P_A \text{CO}$) se puede analizar asumiendo que el CO se diluye en la misma medida que el gas inerte inhalado (como el helio), que se utiliza para calcular la dilución instantánea del CO inhalado por el volumen residual. La DLCO se expresa como el volumen de CO (en mililitros) transferido por minuto por milímetro de mercurio de presión parcial alveolar de CO (mL/min/mmHg).

Como se ilustra en la Figura 1S, la vía de difusión del CO requiere traspasar la membrana alveolocapilar. Roughton y Forster² simplificaron este proceso en dos pasos: 1) difusión de CO, descrita como el componente de membrana (D_m), y 2) unión de CO a la Hb, descrita como la tasa de reacción química del COHb (θ) multiplicada por el volumen sanguíneo capilar pulmonar (V_c), fórmula 2:

$$DLCO = D_m + \theta V_c$$

(Fórmula 2)

Esta ecuación básica para la DLCO es una conductancia, flujo dividido por el cambio de presión ($\dot{V}/\Delta P$). La captación del CO puede ser simplificada a dos propiedades de con-

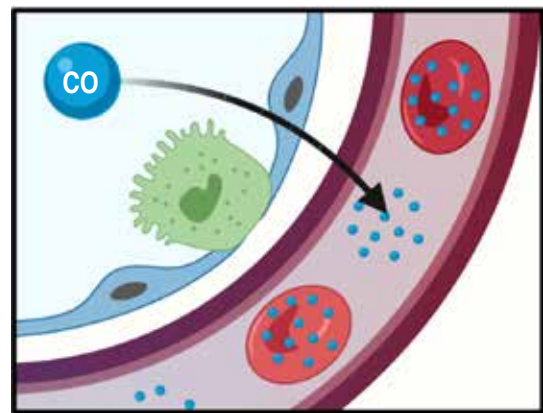


Figura 1S: Representación de la difusión de monóxido de carbono desde el alvéolo hasta la hemoglobina; debe atravesar la membrana alveolocapilar (que consta del epitelio alveolar, la membrana basal, un espacio intersticial potencial y el endotelio capilar), una fina capa de plasma y la membrana del eritrocito, hasta unirse con la hemoglobina.

«Created with BioRender.com»

ductancia del gas. Primero, la conductancia del CO a través de la membrana alveolocapilar (D_m), que refleja la capacidad de difusión de la membrana; y segundo, la capacidad de unión del CO a la Hb (θV_c). Estas dos conductancias son en serie y se resumen en la fórmula 3:

$$1/DLCO = (1/D_m) + (1/\theta V_c)$$

(Fórmula 3)

Partiendo de la fórmula 3, las conductancias por las que tienen que atravesar las moléculas de un gas en la membrana alveolocapilar se representan como los recíprocos de las resistencias, esto para que puedan ser sumadas en serie.

La D_m depende de: 1) área de superficie y el grosor de la membrana alveolocapilar, 2) el grosor y superficie de la membrana del eritrocito contenido en los capilares alveolares y 3) el grosor de la barrera plasmática, incluyendo todos sus componentes. El producto de θV_c también se denomina conductancia reactiva. Theta (θ) es producto de la proporción de la reacción química entre el CO y la Hb, expresado como una proporción de 1 mL de sangre (con una concentración estándar de hemoglobina); y V_c es el volumen de Hb en la sangre capilar alveolar.

Es importante el entendimiento de esta fórmula para fines de interpretación. El reclutamiento alveolar por hiperinflación pulmonar afecta D_m , mientras que el reclutamiento capilar, como sucede en cambios de posición corporal, por ejemplo, posición supina o durante la maniobra de Müller (inspiración profunda con glotis cerrada), aumenta θV_c .

EQUIPO Y CONSUMIBLES DEL DLCO

Los equipos de DLCO deben reunir las recomendaciones técnicas internacionales emitidas por la Sociedad Americana del Tórax y la Sociedad Europea Respiratoria (ATS/ERS 2017),⁷ con los siguientes requerimientos mínimos recomendados para las mediciones de volumen y el analizador rápido de gases, los cuales se pueden consultar en el manual de usuario del equipo:

1. El equipo debe cumplir con los requerimientos de medición de flujo y volumen establecidos por la ATS/ERS 2019 para espirometría.⁸ La precisión de la medición de flujo debe de estar en un rango de -10 a $+10$ L/s, la cual debe ser dentro de $\pm 2\%$.
2. La calibración con jeringa de 3 L, con error máximo especificado de $\pm 0.5\%$ (es decir, 2.985 a 3.015 L), el volumen de calibración debe estar dentro de $\pm 2.5\%$, lo que equivale a una tolerancia de error ≤ 75 mL. Esta precisión de medición de volumen debe mantenerse en todo el rango de composición y concentración de los gases.
3. El tiempo de respuesta de 0 a 90% debe ser ≤ 150 ms.
4. El analizador de gases de CO y de gas trazador deben tener una respuesta lineal desde una concentración cero hasta la concentración completa del gas de prueba. El error en la respuesta lineal del analizador no debe sobrepasar más del 0.5% en la escala completa.
5. La salida del analizador de gases debe ser precisa dentro de un rango del $\pm 1\%$ de la escala completa.
6. El analizador de gases debe ser estable durante toda la prueba, manteniendo un mínimo desplazamiento en cero (medido en ppm y porcentaje) y mínimo desplazamiento en ganancia. El desplazamiento del analizador de gases debe ser ≤ 10 ppm en 30 segundos para monóxido de carbono y $\leq 0.5\%$ de la escala completa en 30 segundos para el gas trazador.
7. La presencia de dióxido de carbono (CO_2) y vapor de agua no debe interferir con el analizador de gases. Si es así, el equipo debe remover estos gases antes de que la muestra pase por el analizador o que el equipo haga los ajustes en la medición de los gases de acuerdo con la concentración de CO_2 y vapor de H_2O presentes.
8. La resistencia del circuito debe ser < 1.5 $cmH_2O/L/s$ a un flujo de 6 L/s, si el tanque de gas de prueba usa un regulador de demanda de flujo, la presión inspiratoria máxima a través del circuito y de la válvula debe de ser < 10 cmH_2O .
9. El cronómetro del dispositivo debe tener una exactitud de 1% (100 ms sobre 10 segundos).
10. Monitorizar y reportar las concentraciones del gas trazador y del CO al final de la espiración (alertar al operador si el lavado es incompleto).
11. Asegurar la correcta alineación de las señales de concentración de gas y la señal de flujo.
12. El equipo debe medir el espacio muerto anatómico utilizando el método de Fowler, al no realizarlo de esta manera se podría estimar dicho espacio, pero con el riesgo de obtener resultados imprecisos.⁹
13. Mostrar un gráfico de concentración de gas versus volumen espirado para confirmar el punto de lavado del espacio muerto e informar la cantidad de ajuste manual si se realiza.
14. Reportar la DLCO ajustada por el cambio en la PAO_2 debido a la presión barométrica.
15. Capacidad para ingresar datos de prueba digitales simulados y calcular DLCO, VA, TLC, VD.
16. Compensar las concentraciones de gas al final de la espiración antes de la inhalación del gas de prueba en el cálculo de VA y DLCO.
17. El volumen de espacio muerto del equipo (VD) tanto para el gas de prueba inspirado como para la muestra alveolar debe ser conocido, y su papel en todos los algoritmos de computación de datos debe ser identificado y documentado. Para adultos, el VD debe ser < 200 mL, incluyendo el circuito de respiración próximo al

punto de muestreo del analizador de gases, el filtro y la boquilla. Se recomiendan volúmenes de espacio muerto más pequeños para población pediátrica y personas con una capacidad vital (CV) < 2 L.

18. El sistema debe estar libre de fugas.
19. Para que la señal digitalizada siga con precisión la señal de concentración de gas y brinde una oportunidad adecuada para el procesamiento de la señal para la alineación de datos, la tasa mínima de muestreo de la señal debe ser ≥ 100 Hz por canal con > 14 bits de resolución; sin embargo, se recomienda una tasa de 1,000 Hz.
20. La precisión del sensor de presión barométrica debe de estar dentro de $\pm 2.5\%$.
21. Debe tener la capacidad para realizar una verificación de calidad (con una jeringa de 3 L, en condiciones ATPS e inhalación de ~ 2 L de gas de prueba), el equipo debe calcular el volumen total (VA) de 3 ± 0.3 L y DLCO de < 0.5 mL/min/mmHg o < 0.166 mmol/min/kPa.

Otro equipamiento y consumibles

1. Tanque de mezcla de gases para uso médico; ejemplo: 0.27-0.33% de CO, 9-11% de helio, 18-25% de oxígeno y el resto de nitrógeno.
2. Computadora e impresora, de acuerdo con requerimientos del dispositivo.
3. Escalas para medición de peso, estatura y cinta métrica para medición de extensión de brazos, cuando se requiera.
4. Termómetros ambientales con una precisión de 1°C .
5. Boquilla con filtro en línea desechable con eficiencia de $> 99\%$ para filtración de virus, bacterias y micobacterias; espacio muerto < 100 mL y resistencia menor 1.5 cmH₂O a un flujo de 6 L/s.
6. Aditamentos para control de infecciones:
7. Acceso a lavado de manos y gel desinfectante.
8. Mascarilla quirúrgica para protección general, y cuando se requiera mascarilla N95 debe tener una fuga menor al 10% y una eficiencia de filtrado de $> 95\%$ a un flujo de 50 L/min.

Ajuste por hemoglobina

Debido a que la Hb es el sitio de unión del CO, la DLCO_{sb} puede cambiar significativamente dependiendo de la concentración de Hb en la sangre. Se obtiene mejor resultado con Hb medida el mismo día, particularmente en sospecha de poliglobulia, anemia o mediciones a largo plazo. Usando estas relaciones y expresando la Hb en g/dL, la DLCO predicha en adolescentes y hombres adultos se puede ajustar usando la siguiente ecuación:

$$\text{DLCO [predicho para Hb]} = \text{DLCO [predicho]} \times (1.7 \times \text{Hb} / (10.22 + \text{Hb}))$$

Mientras que la de niños menores de 15 años y mujeres se ajusta usando la siguiente ecuación:⁷

$$\text{DLCO [predicho para Hb]} = \text{DLCO [predicho]} \times (1.7\text{Hb} / (9.38 + \text{Hb}))$$

Ajuste por carboxihemoglobina

El CO se une a la Hb, y la DLCO depende de la cantidad de Hb, por lo tanto, la DLCO se reduce si la COHb aumenta. El ajuste por COHb no es requerido de rutina, pero se recomienda, si se sospecha que los niveles de COHb son altos, en general en fumadores. Los fumadores tienen COHb de 5-10%, mientras que los no fumadores $< 3\%$. Si la COHb es $< 2\%$ no se requiere de ajustes. El ajuste de DLCO por COHb se realiza siguiendo la siguiente ecuación.^{7,10,11}

$$\text{DLCO [predicho para COHb]} = \text{DLCO [predicho]} \times (102 - \text{COHb}\%)$$

Hay que recordar que la inhalación de CO en la maniobra de una sola respiración hace que la COHb aumente entre un 0.6 a 0.7% para cada maniobra.^{7,12}

Ajuste por presión alveolar de oxígeno (P_AO₂)

El oxígeno y el CO compiten por los mismos sitios de unión con la Hb, por lo que la P_AO₂ afecta la DLCO. Si la P_AO₂ es alta, la DLCO disminuye y viceversa. El primer ajuste a este nivel es una concentración de 21% de oxígeno en el gas de prueba. El valor de DLCO cambiará aproximadamente 0.35% por cada cambio de 1 mmHg en P_AO₂ o aproximadamente 2.6% por cada cambio de 1 kPa en P_AO₂.⁸

Ajuste por altitud

La altitud también afecta la P_AO₂. A mayor altura, mayor DLCO porque la P_AO₂ disminuye. El ajuste por altitud se podría realizar de dos formas:

1. DLCO [PB ajustada] = DLCO (0.505 + 0.00065 PB)
2. DLCO ajustado por altitud = DLCO medido $\times [1 + 0.0031 (P_{iO_2} - 150)]$

Donde la P_iO₂ estimada = 0.21 (presión barométrica - 47), o se pueden ajustar los valores predichos.

$$\text{La } P_{A}O_2 = 0.21 (\text{PB} - 47)$$

Ejemplo: la PB en la ciudad de México es en promedio de 585 mmHg, por lo tanto:

$$\text{La } P_{i}O_2 = 113 \text{ mmHg}$$

El ajuste en la ciudad de México correspondería a:

$$DLCO\ CDMX = DLCO (0.885)$$

REFERENCIAS

1. DeCato TW, Hegewald MJ. Breathing red: physiology of an elevated single-breath diffusing capacity of carbon monoxide. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13(11):2087-2092. Available in: <https://doi.org/10.1513/annalsats.201605-355cc>
2. Hughes M. The Roughton-Forster equation for pulmonary diffusion: how it happened. *Eur Respir J.* 2022;60(1):2200789. Available in: <https://doi.org/10.1183/13993003.00789-2022>
3. Hughes JMB. Assessing gas exchange. *Chron Respir Dis.* 2007;4(4):205-214. Available in: <https://doi.org/10.1177/1479972307084446>
4. Hsia CCW. Recruitment of lung diffusing capacity: update of concept and application. *Chest.* 2002;122(5):1774-1783. Available in: <https://doi.org/10.1378/chest.122.5.1774>
5. Chaouat A, Adir Y. Diffusing capacity for carbon monoxide is a reflection of the pulmonary microcirculation, but not only. *Chest.* 2020;158(2):455-457. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.03.033>
6. Hughes JMB. The single breath transfer factor (Tl,co) and the transfer coefficient (Kco): a window onto the pulmonary microcirculation. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2003;23(2):63-71. Available in: <https://doi.org/10.1046/j.1475-097x.2003.00482.x>
7. Graham BL, Brusasco V, Burgos F, Cooper BG, Jensen R, Kendrick A, et al. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J.* 2017;49(1):1600016. Available in: <https://doi.org/10.1183/13993003.00016-2016>
8. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL, et al. Standardization of spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(8):e70-e88. Available in: <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1590st>
9. Jones RS, Meade F. A theoretical and experimental analysis of anomalies in the estimation of pulmonary diffusing capacity by the single breath method. *Q J Exp Physiol Cogn Med Sci.* 1961;46:131-143. Available in: <https://doi.org/10.1113/expphysiol.1961.sp001525>
10. Coburn RF, Forster RE, Kane PB. Considerations of the physiological variables that determine the blood carboxyhemoglobin concentration in man. *J Clin Invest.* 1965;44(11):1899-1910. Available in: <https://doi.org/10.1172/jci105296>
11. Jensen RL, Crapo RO. Diffusing capacity: how to get it right. *Respir Care.* 2003;48(8):777-782. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12890298>
12. Zavorsky GS. The rise in carboxyhemoglobin from repeated pulmonary diffusing capacity tests. *Respir Physiol Neurobiol.* 2013;186(1):103-108. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.resp.2013.01.001>