

VALOR CLINICO DE LA MEDICION DE LA CAPACIDAD DE DIFUSION PULMONAR

N. GONZALEZ MANGADO

Laboratorio de Fisiopatología Respiratoria. Servicio de Neumología.
Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

Introducción

Esta técnica fue introducida por el matrimonio Krogh en 1910, para valorar el posible transporte de gases por difusión en el pulmón, pero no fue utilizada clínicamente hasta medio siglo después, tras los trabajos de Forster y Ogilvie.

La prueba mide la cantidad de monóxido de carbono (CO) transferido desde el alvéolo a la sangre, por unidad de tiempo y unidad de presión parcial de CO (TLco o DLco). De este modo los resultados se dan habitualmente en ml/min/mmHg (en unidades SI: moles/seg/kPa). Se utilizó el CO como una alternativa a la medición de la capacidad de difusión del oxígeno, porque este gas, plantea problemas técnicos de muy difícil solución, en especial en lo referente al gradiente real de pO₂ entre el alvéolo y el capilar, que no es constante en el recorrido del hematíe desde que entra en el alvéolo hasta que lo deja. El CO atraviesa la barrera alvéolo-capilar de una manera similar al oxígeno, pero su presión parcial en sangre puede considerarse constante a lo largo de todo el recorrido por el capilar pulmonar y cercana a cero. Esto permite estimar sin gran error el gradiente de difusión.

La TLco nos da información acerca del volumen (cantidad y estado de dilatación) de capilares funcionantes, en contacto con alveolos ventilados, los cuales pueden verse afectados por diversas enfermedades vasculares y parenquimatosas difusas.

No guarda una relación directa con el transporte de oxígeno ni, por lo tanto, con la hipoxemia en reposo, hecho sobre el que existe cierta confusión entre médicos no introducidos en el tema.

Esta técnica ha sido infrutilizada durante mucho tiempo, pero últimamente está adquiriendo el lugar que le corresponde. En su editorial sobre "The real quiet zone of the lung" Noe Zamel concluye¹: «La DLco es probablemente el test simple más indispensable en estudios de función pulmonar y es un test ex-

tremadamente útil de la zona silente real de los pulmones».

Existen tres métodos principales para medir la difusión: estado estable, reinhalación y respiración única. Hoy día, este último es el más ampliamente usado y a él nos referiremos en este artículo en general, aunque haremos un breve comentario de los otros dos.

La aproximación matemática al mecanismo de difusión se define con la siguiente fórmula:

$$1/Tl = 1/Dm + 1/(\beta \cdot \dot{Q} + \Theta \cdot Vc)$$

Siendo:

Tl = Capacidad de difusión.

Dm = Factor de difusión de membrana.

β = Capacitancia de la sangre para el gas.

\dot{Q} = Gasto cardíaco.

Θ = Capacidad o tasa de combinación del gas con la hemoglobina.

Vc = Volumen capilar pulmonar.

Si un gas no se combina con la hemoglobina, el factor « $\Theta \cdot Vc$ » se elimina y el gas se dice que es flujo-dependiente, ya que aumentará al aumentar \dot{Q} (fig. 1). En el otro extremo está el CO, que es difusión-limitado, y en el cual el factor disuelto en la sangre ($\beta \cdot \dot{Q}$) puede ser despreciado. En estos casos la reformulación nos conduce a:

$1/Tl = 1/Dm + 1/\beta \cdot \dot{Q}$ para un gas flujo dependiente.

$1/Tl = 1/Dm + 1/\Theta \cdot Vc$ para un gas difusión limitado.

La fórmula general puede leerse del siguiente modo: La resistencia total del sistema a la transferencia de un gas (que es inversa a la conductancia y en este caso a la capacidad de transferencia o de difusión del gas) es igual a la suma de las resistencias parciales de la membrana y del capilar. El gas, por lo tanto, necesita primero vencer la resistencia de las diversas capas y membranas (Dm), hasta llegar al plasma y después vencer la resistencia (incluida la química) para entrar en el hematíe y combinarse con la hemoglobina (Θ).

Recibido el 22-5-1987 y aceptado el 23-12-1987.



Descripción de los métodos^{2, 3}

Método del estado estable. Este método en esencia mide el «consumo» de CO en el pulmón de manera similar a como se mide el consumo de O₂; se utiliza una bolsa inspiratoria con una mezcla de CO del 0,06% aproximadamente, y por medio de una válvula de doble vía se recoge el gas espirado. La diferencia entre las concentraciones multiplicada por el volumen ventilatorio minuto nos dará el «consumo» de este gas. Para poder calcular la capacidad de difusión, nos falta medir la presión parcial de CO alveolar a la cual se efectúa la transferencia y aquí es donde difieren las distintas técnicas. Una de las más difundidas consiste en tomar una pequeña muestra de gas al final de la espiración (*end-tidal*), para su posterior análisis. Este método es muy variable, en especial en pacientes con obstrucción al flujo aéreo y hoy día está casi en desuso.

Método de reinhalación. En este método se utiliza una bolsa con un volumen y una concentración de He y CO conocidas. El helio, argón o neón, se utilizan como gases insolubles e inertes para determinar, por dilución, el volumen total del sistema y corregir la concentración del CO en función del volumen al que ha accedido. El sujeto efectúa un vaciado y llenado rápido y completo de la bolsa (reinhalación), y se construye una gráfica semilogarítmica entre el tiempo de la prueba y la concentración fraccional (relativa al He) del CO, la cual se utiliza para el cálculo de la capacidad de difusión. Este método permite un mejor mezclado gaseoso pulmonar y es por lo tanto menos afectado por las alteraciones de las relaciones de la ventilación-perfusión y de la difusión-volumen alveolar. Asimismo, permite su uso en sujetos con poca capacidad vital y durante el esfuerzo. Presenta el inconveniente de ser un método exigente en tecnología y limitado aun a laboratorios de investigación.

Método de la respiración única (*single-breath*). Es el más extendido; consiste en la inhalación de una mezcla de gas que contiene CO y He, la cual, tras un tiempo de apnea se espira. La inspiración y la espiración deben hacerse rápidamente, sin interrupciones y el volumen inspirado debe ser próximo a la capacidad vital real del sujeto. La muestra espiratoria suele ser de unos 900 ml y se recoge tras desechar un volumen de unos 900 ml para garantizar el lavado de todo el espacio muerto del sistema.

Se utilizan como valores para el cálculo, las concentraciones iniciales y finales (espiradas) de He y CO, el volumen inspirado y el tiempo de apnea.

Existen diferentes técnicas de cálculo⁴, que difieren principalmente en el modo de medir el tiempo de apnea. Las principales son (fig. 2): 1) La de Ogilvie, que lo mide desde el comienzo de la inspiración hasta el comienzo de la recogida de la muestra espirada; 2) La de Cotes, Jones y Meade, que mide el tiempo desde el 1/3 del volumen inspirado hasta la mitad de la muestra espirada; 3) La ESP (epidemiology standardiza-

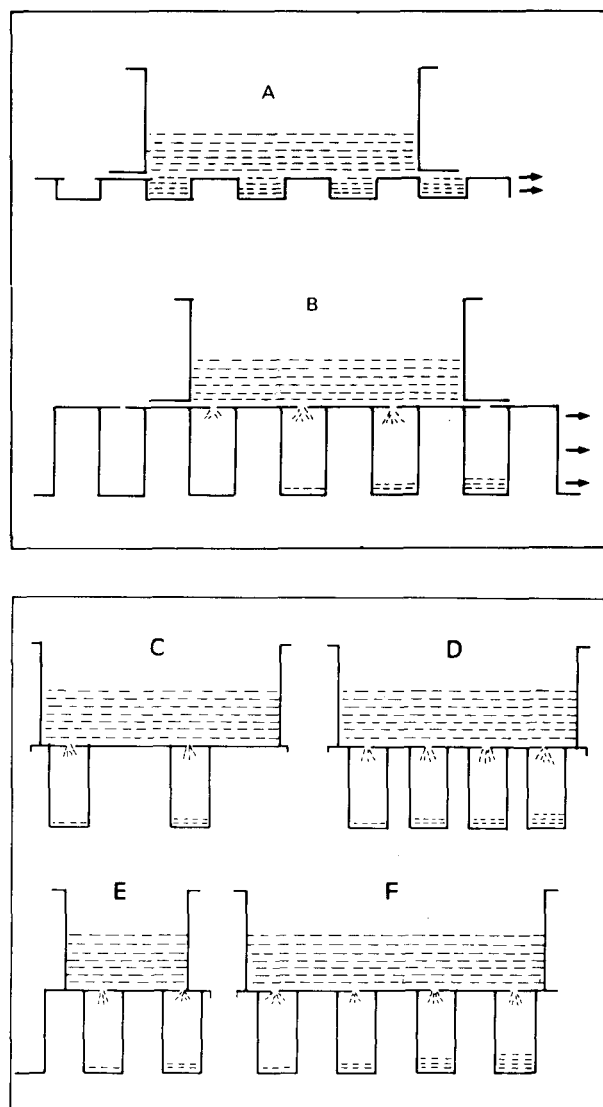


Fig. 1. Esquema comparativo para explicar las limitaciones en la transferencia de un gas debidas al flujo o a la difusión.

A) En un sistema con recipientes de poca capacidad (B) y baja resistencia, éstos se llenarán (saturarán) completamente al comienzo del recorrido de la zona de intercambio (recorrido capilar pulmonar) y por lo tanto cesará la transferencia. Si se aumenta la velocidad de paso (Q), aumentará también la cantidad transferida, por lo menos mientras las unidades salgan completamente llenas. Esto corresponde con un gas «flujo dependiente» (NO₂, acetileno, etc.). Este tipo de gases se usan para medir el flujo pulmonar.

B) Si el sistema tiene recipientes de gran capacidad (capacidad de unión con la hemoglobina, \ominus) y una resistencia importante, la transferencia dependerá del número de unidades en contacto con la zona de intercambio y de la resistencia de estas unidades (resistencia difusiva). No dependerá del flujo, ya que los recipientes no llegan a llenarse (saturarse), y por lo tanto se comportará como un gas «limitado por la difusión» (CO). Este gas se usa para medir la difusión.

El mismo esquema del CO (B), se usa para mostrar lo que sucedería en la anemia (C), poliglobulia (D), y en la disminución (E) y aumento del volumen capilar (Vc).

tion project), que lo mide desde la mitad de la inspiración hasta el comienzo de la muestra espirada. Cuanto más pequeño sea el tiempo medido más alta será la difusión calculada (ya que aquel actúa como divisor), por lo cual la técnica ESP da en sujetos nor-

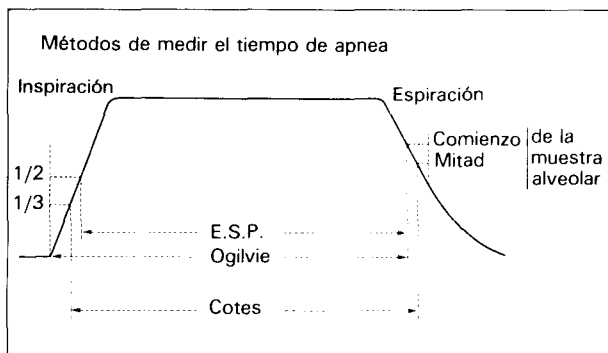


Fig. 2. Los tres métodos más importantes de medir el tiempo de apnea, según E.S.P. (Epidemiology standardization project), Ogilvie y Cotes, Jones y Meade. (Ver texto).

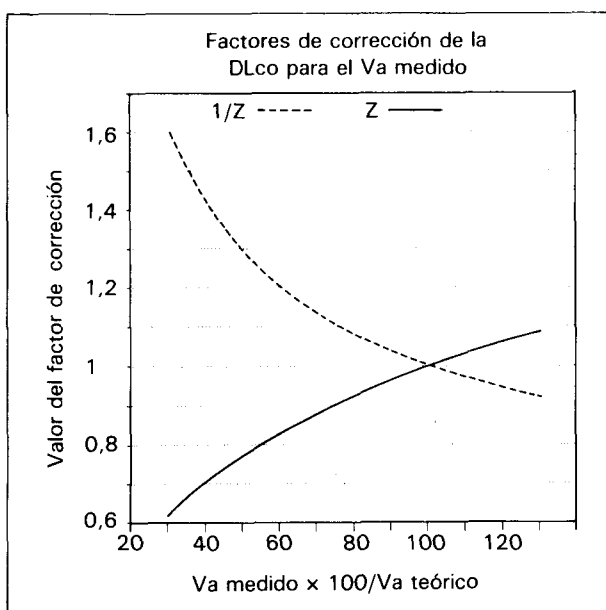


Fig. 3. Factores de corrección (Z y 1/Z), para calcular la difusión corregida para el Va medido (Zco). Para corregirla, primero se calcula el porcentaje del Va medido con respecto al teórico (el cual puede considerarse como el 95 % de la CPT teórica), posteriormente se pueden usar cualquiera de los dos factores del gráfico. Si se quiere corregir el valor teórico de la DLco (TLco), se multiplicará el hallado en las tablas por el factor «Z», si se quiere corregir el medido (ya sea en valor absoluto o porcentaje sobre el teórico), se multiplicará el mismo por el factor «1/Z».

males valores más altos y las otras dos muy similares entre sí. En pacientes con problemas obstructivos, las diferencias entre estas técnicas son aún más marcadas. La técnica ESP es la más reproducible cuando se efectúa la prueba con diferentes flujos ins- o espiratorios⁵.

Factores que afectan a los resultados

Es necesario tener en cuenta una serie de factores que pueden afectar a los resultados.

Cambios en el volumen alveolar. La medición de la TLco se ve afectada por el volumen alveolar al cual se efectúa la prueba. Los cambios en este factor pueden ocurrir en sujetos normales o en pacientes. En el primer caso se deben a la realización de la técnica a un volumen alveolar (Va) más bajo que el normal, ya voluntaria o involuntariamente. Este es uno de los factores que muchos autores consideran como la principal causa de las variaciones de la reproducibilidad de la técnica^{6, 7}. Las variaciones en la difusión por cambios en el Va se producen a causa de las variaciones de la Dm^{6, 7, 9, 10}, ya que diversos autores han mostrado que no existen variaciones significativas en el Vc^{7, 11}.

El segundo caso se refiere a pacientes con enfermedades restrictivas, las cuales presentan tanto una alteración del Dm como del Vc. En el enfisema por el contrario suele existir un aumento del volumen pulmonar, aunque a veces no es detectado con el Va medido por estas técnicas. Algunos sujetos normales pueden tener incrementado su Va, paralelamente a la capacidad vital. Si el volumen alveolar se encuentra claramente fuera de los límites normales predichos, recomendamos utilizar el coeficiente de corrección «Z» para el Va real¹² (fig. 3).

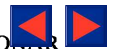
Cambios en la concentración de hemoglobina. La anemia condiciona una disminución de la difusión¹³ y la poliglobulia, un incremento¹⁴ (fig. 1). Por ello se recomienda la corrección de la DLco en función de la hemoglobina real, cuando ésta se encuentra fuera de los límites de la normalidad. Puede usarse la fórmula propuesta por Cotes et al¹³:

$$\begin{aligned} &\text{—Varones: } DL\text{-corregida} = DL\text{-medida} \times \\ &\times (Hb+10,22)/(1,7 \times Hb) \\ &\text{—Mujeres: } DL\text{-corregida} = DL\text{-medida} \times \\ &\times (Hb+10,22)/(1,8 \times Hb) \end{aligned}$$

Cambios por alteraciones hemodinámicas. La difusión depende directamente del Vc y no del flujo pulmonar, salvo cuando éste causa alteraciones en el primero. En preparaciones aisladas, la difusión no aumenta con incrementos en la presión de la arteria pulmonar, mientras la presión en la aurícula izquierda sea mayor que la presión alveolar¹⁵. El valor del Vc depende de las relaciones entre las presiones en la arteria pulmonar, la aurícula izquierda y los alvéolos, los cuales están sometidos a diferencias regionales. Los mecanismos implicados en el incremento del Vc son: el reclutamiento de los capilares cerrados previamente y la distensión de los existentes.

Cambios con la postura. Algunos autores han observado cambios en la difusión desde la posición de supino a la de sentado^{7, 16}. Los mecanismos implicados son los mismos que los mencionados en el apartado anterior.

Cambios con el ejercicio. Se observan aumentos con el ejercicio, que aunque son proporcionales al incremento en el gasto cardiaco, no son consecuencia directa de este aumento, como comentamos en el apartado de los cambios hemodinámicos.



Otras variables. Los cambios en la relación V_a/\dot{Q} , pueden condicionar diferencias en las relaciones $TLco/V_a$ y $TLco/\dot{Q}$, estas diferencias pueden ser regionales. Gurtner ha mostrado cómo estas diferencias pueden ser mayores en posición sentada, de pie, con el Valsalva o a capacidad pulmonar total, que en decúbito, CFR o en el ejercicio⁷.

El espacio muerto del sujeto así como la retrotensión de CO (presión de CO en sangre previa a la prueba, que suele ser más alta en fumadores), afectan a la medición, por lo que se suele recomendar el uso de correcciones, aunque en este caso están sujetas a controversia⁴.

En cualquier caso es obligado mencionar cómo se ha efectuado la prueba, en qué circunstancias y qué factores de corrección se han usado.

Interpretación

La interpretación de este test ha dado lugar a confusión y discusiones. Hasta los años 60, se hablaba de la existencia de un bloqueo alvéolo-capilar (como mero problema de obstrucción al paso del gas desde el alveolo al plasma), para posteriormente enfocarlo desde una perspectiva más fisiopatogénica.

Este test se altera cuando hay pérdida de parénquima pulmonar funcionante, ya sea de manera global o selectiva capilar. La alteración puede producirse con un V_a disminuido (fibrosis), normal (patología vascular) o aumentado (enfisema).

Dicho de un modo más fisiológico, la disminución de la difusión, una vez descartado que se deba a una anemia o a disminución del volumen alveolar, implica una alteración en el D_m , en el V_c o en ambos, siempre que se efectúe a una pO_2 alveolar estándar.

Podemos analizar la interpretación de las alteraciones de la $DLco$ en función de la afectación de los tres parámetros fundamentales: D_m , V_c y \ominus .

Alteraciones en el D_m . Suele olvidarse que este factor, no sólo se altera por variaciones en la propia membrana, sino también por trastornos de la difusión en fase gaseosa (mezclado de gases por difusión dentro del alvéolo). Es imposible, con los métodos rutinarios actuales, diferenciar este problema. Sikand y Piiper opinan que el mezclado en los pulmones es principalmente por movimiento de convección y, si éste se altera, la difusión en la fase gaseosa puede limitar severamente el mezclado. Este mecanismo puede ser responsable de parte de las alteraciones vistas en el enfisema.

Alteraciones en el V_c . Es el principal implicado en las alteraciones de la difusión. Disminuye en la anemia, obstrucción capilar o arteriolar, ya sea total o parcial, y en la destrucción de parénquima. Aumenta en la poliglobulia, en el sangrado intra-alveolar (por aumento del volumen extracapilar) y en procesos que distienden los capilares (aumentos de presión intracapilar).

Alteraciones en el \ominus . Este factor es la tasa de combinación del gas con la hemoglobina. En el caso del

TABLA I
Diagnóstico diferencial con ayuda de la $TLco$

	CV	IT	CPT	$TLco$	Zco
Asma	N, D	D	N	N	N
EPOC (bronquitis)	N, D	D	N	N	N
EPOC (enfisema)	N, D	D	N, I	D	D
Fibrosis pulmonar	D	N, I	D	D	D
Patología vascular	N, D	N	N	D	D
Restricciones extrapulmonares	D	N, D	D	D	N
Restricciones por falta de colaboración	D	N, D	D	D	N

CV = capacidad vital; IT = índice de Tiffeneau; CPT = capacidad pulmonar total; $TLco$ = capacidad de difusión o transferencia para el CO; Zco = difusión corregida para el volumen alveolar real; EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica. D = descendido; N = dentro de límites normales; I = incrementado.

CO, depende principalmente de la presión parcial de oxígeno, el cual compite con aquel por la hemoglobina. Cuanto mayor sea la presión de O_2 , menor es el \ominus . Este principio se utiliza para determinar el volumen capilar pulmonar, en función de varias mediciones de la difusión efectuadas a distintos niveles de concentración de oxígeno.

Un motivo de confusión es pretender relacionar los resultados de este test con la medida arterial de la pO_2 . En principio no hay correlación entre estas dos pruebas en condiciones basales y sólo existe cierta concordancia con la hipoxemia durante el esfuerzo, sobre todo en ambiente hipóxico. Aunque la difusión de membrana es similar para los dos gases, no ocurre lo mismo en el compartimento hemático. No existen prácticamente niveles importantes de pCO en el hematíe y, por lo tanto, no existen variaciones importantes del gradiente a lo largo del recorrido de la sangre a través del capilar. Para el oxígeno, el gradiente varía a medida que la Hb se va saturando, y lo mismo ocurre con la velocidad de combinación de oxígeno con la Hb, que también varía según el grado de saturación. Además, el transporte de oxígeno en condiciones basales es dependiente del flujo, por una parte por el oxígeno disuelto en plasma, pero principalmente, porque la Hb se satura antes de terminar el recorrido capilar (Fig. 1). Esto condiciona que, mientras la velocidad de paso no sea excesiva y permita un tiempo de contacto suficiente para una saturación completa, la transferencia aumentará en proporción al flujo. Pasada una determinada velocidad, todo incremento de la misma condicionará una menor saturación. Como el gradiente varía y la pO_2 venosa también puede variar, es muy difícil calcular el efecto global. La revisión de Mc Hardy¹⁷, hace un estudio detallado de estas correlaciones.

Aplicaciones

Este test se complementa con la espirometría, para ayudarnos en el diagnóstico diferencial de la patología pulmonar y debe ser utilizado como test de ru-



tina (tabla I). Su utilidad se puede analizar según las diferentes patologías agrupadas.

Enfermedades obstructivas. Permite diferenciar entre el enfisema y la bronconeumopatía obstructiva tipo bronquitis o el asma. De hecho parece ser el test que mejor se correlaciona con el grado de enfisema^{18, 19}. Incluso existen sujetos con espirometría y volúmenes normales, pero con el test de difusión alterado, en los que se ha comprobado anatomopatológicamente la existencia de enfisema²⁰.

En estos sujetos, la causa de la disminución de la difusión se debe tanto a la pérdida de capilares pulmonares, como a la pérdida del área de superficie para la difusión, sin olvidar los mencionados mecanismos de alteración de la difusión en fase gaseosa. La contribución de las alteraciones en la relación V_a/\dot{Q} es probablemente pequeña, ya que los pacientes con asma y bronquitis suelen tener valores normales de TLco e incluso altos, a pesar de las marcadas alteraciones de la relación V_a/\dot{Q} .

Enfermedades intersticiales difusas. Son otro grupo importante dentro de las causas de disminución de la difusión. Aunque parte de este descenso es debido a la disminución del volumen alveolar (que puede ser corregido con el coeficiente «Z»), el resto es debido a alteraciones estructurales. Este test es muy sensible para detectar alteraciones que no son apreciadas por otros métodos. Así Epler²¹, ha observado que en pacientes con evidencia histológica de afectación intersticial y radiología normal, el 71 % tenían un test por debajo del 80 %. No obstante, no parece guardar muy buena correlación con la severidad de la afectación en la fibrosis pulmonar idiopática, aunque sí se ha encontrado entre la supervivencia y el valor inicial del test²².

Tampoco permite diferenciar entre las diferentes patologías intersticiales (sarcoidosis, histiocitosis, linfangitis, etc.), aunque pueden existir diferencias cuantitativas en el grado de afectación cuando se estudian por grupos.

Los mecanismos implicados en la disminución de la difusión también son múltiples, pero el grosor de la membrana al que antes se le daba importancia primordial, parece de poca importancia, frente a la pérdida de superficie capilar, que afecta tanto al Vc directamente, como al Dm indirectamente.

Para el diagnóstico diferencial de estas enfermedades con otras restricciones de origen extrapulmonar (neuromiopatías, alteraciones de pared o pleura, falta de colaboración, etc.), es muy útil el uso del coeficiente de corrección «Z», que hemos mencionado²³.

Enfermedades vasculares pulmonares. Se han detectado alteraciones de la difusión, tanto en la hipertensión arterial pulmonar primaria o secundaria a colagenosis, como en la enfermedad tromboembólica pulmonar, en especial en la forma de micro-trombos de repetición^{24, 25}, siendo muy sensible este test en dichas patologías.

Por otra parte la difusión puede incrementarse, como hemos comentado anteriormente, en las vasculitis con sangrado intra-alveolar¹¹ y en algunos cortocircuitos intracardiacos izquierda-derecha²⁴.

Valvulopatías. Son interesantes las alteraciones de la difusión en la E. Mitral. En un primer estadio, el incremento de la presión venosa pulmonar, produce un incremento en el volumen capilar, pero en estadios más avanzados, con la vasoconstricción refleja y el edema, la DLco disminuye. De hecho, el componente Vc de la difusión, ha sido usado para valorar la eficacia de la reposición valvular²⁶.

Reacciones a drogas y otras sustancias. Es también sensible a las alteraciones producidas por diversos fármacos (bleomicina, nitrofurantoina, etc.) insecticidas (paraquat) o por alveolitis alérgicas extrínsecas.

Miscelanea. Otras diversas patologías pueden acompañarse de alteraciones en este test, como los supervivientes al distrés respiratorio del adulto, la hem siderosis pulmonar idiopática, la gripe, el fenómeno de Raynaud y el síndrome tóxico por aceite adulterado, entre otras.

Limitaciones

Unas limitaciones son inherentes a cualquier tipo de método y se derivan de la variabilidad de los valores de referencia publicados y la utilización o no de los diversos factores de corrección. Esto obliga a extremar las medidas de control de calidad y tener valores de preferencia propios o bien comparar un grupo heterogéneo de nuestra población normal con los valores publicados.

Otras limitaciones se refieren a cada método en particular, algunas de las cuales las comentamos en la descripción de los mismos. El método más extendido, de la respiración única, no puede ser realizado en sujetos con poca capacidad vital (habitual en mujeres con fibrosis pulmonar) y suele ser incorrecta o infructuosa en sujetos con disnea basal. Asimismo, aunque se ha efectuado durante el ejercicio, es de muy difícil ejecución. Estos problemas no se plantean con el método de reinhalación, pero lo costoso y complejo de esta técnica, la inhabilitan de momento para la aplicación rutinaria.

BIBLIOGRAFIA

1. Zamel N. The real quiet zone of the lung. Chest 1982; 81: 662.
2. Ayers LN. Carbon monoxide diffusing capacity. En: Wilson AF. Pulmonary function testing. Indications and interpretations. Orlando, Grune & Stratton, Inc. 1985; 135-152.
3. Van Kessel AL. Pulmonary diffusing capacity for carbon monoxide. En: Clausen JL. Pulmonary function testing. Guidelines and controversies. Orlando, Grune & Stratton, Inc. 1984; 166-186.
4. Leech JA, Martz L, Liben A, Becklake MR. Diffusing capacity for carbon monoxide. The effects of different derivations of breathhold time and alveolar volume and of carbon monoxide back pressure on calculated results. Am Rev Respir Dis 1985; 132: 1127-1129.
5. González Mangado N, Peces-Barba G, Cabanillas Martín J, Vallejo Galbete J, Lahoz Navarro F. TLco-SB: Reproducibilidad de tres métodos de medición (Cotes, Ogilvie y ESP). Arch Bronconeumol 1987; 23 (Supl. 1): 33.



6. Cadigan JB, Marks A, Ellicott MF, Jones RH, Gaensler EA. An analysis of factors affecting the measurement of pulmonary diffusing capacity by the single breath method. *J Clin Invest* 1961; 40: 1495-1514.
7. Gurtner GH, Fowler WS. Interrelationships of factors affecting pulmonary diffusing capacity. *J Appl Physiol* 1971; 30: 619-624.
8. Miller JM, Johnson RL. Effect of lung inflation on pulmonary diffusing capacity at rest and exercise. *J Clin Invest* 1966; 45: 493-500.
9. Hamer NAJ. Variations in the components of the diffusing capacity as the lung expands. *Clin Sci* 1963; 24: 275-285.
10. González Mangado N, 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; 18: 152-155.
11. Lipscomb DJ, Patel K, Hughes JMB. Interpretation of increases in the transfer coefficient for carbon monoxide (TLco/Va or Kco). *Thorax* 1978; 33: 728-733.
12. González Mangado N, Vallejo Galbete J, Lahoz Navarro F. Desarrollo de una nueva constante de difusión no afectada por cambios en el volumen alveolar. *Arch Bronconeumol* 1985; 21: 4-8.
13. Cotes JE, Dabbs JM, Elwood PC, Hall AM, McDonald A, Saunders MJ. Iron-deficiency anaemia: its effect on transfer factor for the lung (diffusing capacity) and ventilation and cardiac frequency during sub-maximal exercise. *Clin Sci* 1972; 42: 325-335.
14. Burgess JH, Bishop JM. Pulmonary diffusing capacity and its subdivisions in polycythemia vera. *J Clin invest* 1963; 42: 997-1006.
15. Karp Rb, Graf PD, Nadel JA. Regulation of pulmonary capillary blood volume by pulmonary arterial and left atrial pressures. *Circulation Res* 1968; 22: 1-10.
16. Spielvogel H, Vargas E, Antezana G, Barragan L, Cudkowicz L. Effects of posture on pulmonary diffusing capacity and regional distribution of pulmonary blood flow in normal male and female high altitude dwellers at 3,650 m (12,200 ft). *Respiration* 1978; 35: 125-135.
17. McHardy GJR. Diffusing capacity and pulmonary gas exchange. *Brit J Dis Chest* 1972; 66: 1-20.
18. Thurlbeck WM. Pathophysiology: Clinicopathologic correlations. En: Thurlbeck WM. *Chronic airflow obstruction in lung disease*. Philadelphia, WB Saunders 1976; 350-444.
19. Pare PD, Brooks LA, Bates J, Lawson LM, Bill Nelems JM, Wright JL, Hogg JC. Exponential analysis of the lung pressure-curve as a predictor of pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 54-61.
20. Gelb AF, Gold WM, Wright RR, Bruch HR, Nadel JA. Physiologic diagnosis of subclinical emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1973; 107: 50-63.
21. Epler GR, McCloud TC, Gaensler EA, Mikus JP, Carrington CB. Normal chest roentgenograms in chronic diffuse infiltrative lung disease. *N Engl J Med* 1978; 298: 934-939.
22. Tukiainen P, Taskinen E, Holsti P, Korhola O, Valle M. Prognosis of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* 1983; 38: 349-355.
23. González Mangado N, Aviles Inglés MJ, Peces-barba G, Arevalo González M, Lahoz Navarro F. A simple method of correcting diffusing capacity for alveolar volume reduction in restrictive lung diseases. *Respiration* 1987; 52: 163-170.
24. Weinberger SE, Johnson TS, Weiss ST. Use and interpretation of the single-breath diffusing capacity. *Chest* 1980; 78: 483-488.
25. Horn M, Ries A, Neveu C, Moser K. Restrictive ventilatory pattern in precapillary pulmonary hypertension. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 163-165.
26. Werner FM, Beneken Kolmer HH. The CO single breath transfer factor of the lung. A reliable clinical parameter in valvular heart disease. *Respiration* 1981; 41: 155-165.