

Comparación de valores de referencia de capacidad de difusión de monóxido de carbono en clínica: cómo cambia la clasificación según grado de severidad

MARÍA GABRIELA FIGUEROA B.¹, CARLOS ORREGO P.¹, MATÍAS FLORENZANO V.¹

Comparison of Reference Values for Diffusing Capacity for Carbon Monoxide (DLCO): How Severity-Grade Classification is modified

Introduction: In recent years, the Global Lung Function Initiative (GLI) equations for Diffusing Capacity for Carbon Monoxide (DLCO) have been widely recommended. **Objective:** To assess whether these equations modify severity classification compared with the reference sets of Roca et al. and Crapo et al. **Patients and Methods:** This retrospective and comparative study was conducted between July and November 2023, using a 95% confidence level and a significance threshold of < 0.05 . A total of 207 participants (18–85 years) were analyzed at Clínica Universidad de Los Andes (Santiago, Chile), 119 using the equations of Roca et al., 88 using those of Crapo et al. and all of them were assessed with GLI. **Results:** Transitioning from Roca et al. to GLI decreased the assigned severity grade in 30.20% of cases, while transitioning from Crapo et al. to GLI resulted in a 37.60% decrease. **Conclusions:** GLI reference values were significantly lower than those of Roca and Crapo ($p = .001$), altering both %DLCOc and z-scores, and yielding a higher proportion of patients classified as normal.

Keywords: Diffusing Capacity for Carbon Monoxide; Lung; Reference values; Humans; Chile.

Resumen

Introducción: En los últimos años, se ha recomendado ampliamente el uso de las ecuaciones de la Global Lung Function Initiative (GLI) para la Capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO). **Objetivo:** Evaluar si dichas ecuaciones modifican la clasificación de severidad, respecto a las de Roca et al. y Crapo et al. **Pacientes y Métodos:** La investigación, realizada entre julio y noviembre de 2023, fue retrospectiva y comparativa, con un nivel de confianza del 95% y significancia $< 0,05$. Se analizaron 207 participantes (18-85 años) en la Clínica Universidad de los Andes, Santiago, Chile: 119 con las ecuaciones de Roca et al., 88 con las de Crapo et al. y todos ellos con las ecuaciones GLI. **Resultados:** Se encontró que los valores de referencia de Roca et al. a GLI disminuyeron su grado de severidad en un 30,20% y los de Crapo et al. a GLI en un 37,60%. **Conclusiones:** Los valores de referencia de GLI resultaron significativamente menores que los de Roca et al. y Crapo et al. ($p = 0,001$), lo que modificó el % DLCOc y z-score de los resultados, obteniendo más pacientes con valores normales.

Palabras clave: Capacidad de difusión del Monóxido de Carbono; Pulmón; Valores de Referencia; Seres humanos; Chile.

¹ Clínica Universidad de Los Andes, Santiago, Chile.

Introducción

Marie Krogh investigó activamente el transporte de gases en los pulmones, descubriendo que el oxígeno (O₂) difunde a través del epitelio alveolar¹. Posteriormente, describiría la técnica de difusión del monóxido de carbono (CO) al publicar los efectos de la altitud sobre las enfermedades pulmonares y la difusión de O₂. Trabajos que, años después, se actualizarían y comenzarían a utilizar en la práctica clínica como *capacidad de difusión de monóxido de carbono* (DLCO), una de las pruebas de función pulmonar rutinarias de mayor utilidad junto a la espirometría²⁻⁵.

Aprovechando la elevada afinidad del CO por la hemoglobina (Hb) y que la presión parcial de CO en el plasma es prácticamente cero, la DLCO aporta información global del proceso de difusión, incluyendo a la superficie de la membrana alvéolo-capilar, el volumen de Hb capilar en contacto con el gas alveolar, y la velocidad de reacción entre Hb y CO⁶.

La DLCO, producto del KCO (índice de eficiencia alveolar, calculado como variación de la concentración de CO durante el tiempo de apnea) y VA (volumen de gas que contiene CO, medido mediante la dilución de un gas trazador inerte en el volumen inspirado)^{7,8}, es el parámetro clave para el estudio de la transferencia de gases. Sin embargo, es importante considerar que la DLCO solo corresponde a una aproximación de la difusión de O₂².

La técnica de medición más difundida y estandarizada es la de respiración única (*single breath*) con apnea², la cual fue actualizada por la *American Thoracic Society* (ATS) y la *European Respiratory Society* (ERS) en el año 2017⁹. En cada maniobra el paciente inhala una mezcla de prueba que contiene 0,3% de CO, 21% de O₂, un gas trazador (helio, neón o metano) y nitrógeno para el balance^{2,5,9}. Tras un intervalo mínimo sugerido de 4 minutos, la maniobra se puede repetir, y se requiere un mínimo de 2 maniobras aceptables y repetibles, con un máximo ideal de 5^{2,10}.

Para interpretar sus resultados, entre otros aspectos (6), se requiere disponer de valores de referencia que consideran sexo, edad, talla y/o etnia, según la ecuación utilizada². Briceño y colaboradores analizaron las 10 ecuaciones de referencia más importantes descritas en la literatura¹¹, dentro de las cuales están las de Crapo et al. (1981)¹² y de Roca et al. (1990)¹³ (Tabla 1)¹¹.

En el año 2005, la ATS y la ERS de manera conjunta sugerían utilizar para estas u otras fórmulas, una clasificación de severidad porcentual¹⁴. Sin embargo, en el año 2021, comenzaron a recomendar la utilización de los valores de la *Global Lung Function Initiative* (GLI-2017) por su coherencia metodológica⁶. Ecuaciones que incluyen las muestras más grandes de individuos sanos, y que cambian los valores porcentuales por el *z-score* con respecto al valor de referencia, algo muy útil para describir explícitamente la variabilidad inter sujeto a lo largo de la vida, de modo que los límites inferiores de la normalidad (LLN) son específicos para cada edad⁶ (Tabla 2).

En el año 2005, la ATS y la ERS de manera conjunta sugerían utilizar para estas u otras fórmulas, una clasificación de severidad porcentual¹⁴. Sin embargo, en el año 2021, comenzaron a recomendar la utilización de los valores de la *Global Lung Function Initiative* (GLI-2017) por su coherencia metodológica⁶. Ecuaciones que incluyen las muestras más grandes de individuos sanos, y que cambian los valores porcentuales por el *z-score* con respecto al valor de referencia, algo muy útil para describir explícitamente la variabilidad inter sujeto a lo largo de la vida, de modo que los límites inferiores de la normalidad (LLN) son específicos para cada edad⁶ (Tabla 2).

Tabla 1. Ecuaciones de referencia de Roca et al. y Crapo et al. para calcular la capacidad de difusión de monóxido de carbono: DLCO

Autores	Rango de Edad	Ecuaciones de referencia*
Crapo et al.	15-91 años	Hombres: $0,416 \times \text{Talla} - 0,219 \times \text{Edad} - 26,34$ Mujeres: $0,256 \times \text{Talla} - 0,1444 \times \text{Edad} - 8,36$
Roca et al.	15-70 años	Hombres: $0,3674 \times \text{Talla} - 0,1961 \times \text{Edad} - 21,8982$ Mujeres: $0,1369 \times \text{Talla} - 0,1233 \times \text{Edad} + 0,0917 \times \text{Peso} + 1,8879$

*Talla en cm, peso corporal en kg y edad en años.

Tabla 2. Sugerencia de clasificación de severidad para DLCO, según guías ATS/ERS

Grado de severidad de DLCO	Porcentual (ATS/ERS 2005) ⁶	<i>z-score</i> , GLI-2017 (ATS/ERS 2021) ¹⁴
Leve	> 60 % y < LLN	$\leq -1,645$ y $> -2,5$
Moderado	40-60%	$\leq -2,5$ y $\geq -4,0$
Grave (Severo)	< 40%	< -4,0

LLN: límite inferior de normalidad.

El objetivo del presente estudio fue evaluar si las diferencias en los valores predictivos, límites inferiores de normalidad (LLN) y *z-scores* obtenidos al comparar los valores de Roca et al. y de Crapo et al. con los de GLI-2017 implican una modificación en la clasificación de severidad de exámenes realizados en el Laboratorio de Función Pulmonar de Clínica Universidad de los Andes.

Métodos

Se aplicó un diseño retrospectivo comparativo de exámenes de DLCO realizados con un equipo Vyntus^{MR} ONE, mediante el método *single breath*, desde julio a noviembre del año 2023.

Se incluyeron sujetos sanos a nivel broncopulmonar y con distintas patologías respiratorias de base (como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, enfermedades pulmonares intersticiales y otras) que asistieron a la Clínica Universidad de los Andes, Chile, por estudios de DLCO. Se excluyeron a todos los pacientes que presentaran una edad inferior a 18 años (comentario: los sujetos con deterioro cognitivo no realizaron la DLCO).

Se utilizó estadística no paramétrica (Kolmogórov-Smirnov), y la muestra se caracterizó a través de la mediana (variables numéricas) y porcentajes (variables escalares y dicotómicas). Las variables se correlacionaron usando Rho Spearman y, para posibles diferencias, se usó la prueba de Wilcoxon. El nivel de confianza se estableció en 95% y la significancia inferior a 0,05.

Este estudio cumplió con las verificaciones correspondientes para las condiciones del labora-

torio, de los equipos, del personal y del paciente, siguiendo las normas técnicas y éticas exigidas internacionalmente y fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad de los Andes.

Resultados

La muestra fue de 207 participantes, 99 (48%) hombres y 108 (52%) mujeres, con edades entre 18 y 85 años (mediana 68 años). Se analizaron 119 (57%) exámenes de DLCO usando las ecuaciones de Roca et al. y 88 (42%) con las de Crapo et al. Todos se analizaron con GLI-2017 para grupo étnico caucásico (de aquí en adelante llamado solamente GLI). Se observó una alta y significativa correlación entre los %DLCO de Roca et al. y Crapo et al. con GLI ($Rho = 0,993$). Y la diferencia de las medianas del %DLCO entre Roca et al. (67%) versus GLI (78%) y de Crapo et al. (46%) versus GLI (55%), fue estadísticamente significativa (Wilcoxon); $p = 0,001$ (Tabla 3).

Los valores de Roca et al. que disminuyeron su grado de severidad (porcentual) al pasar a GLI (*z-score*), corresponden a un 30,20% de la muestra, y los valores de Crapo et al. que disminuyeron su grado de severidad (porcentual) a GLI (*z-score*) corresponden a un 37,60%. Los valores de Roca et al. que mostraron valores normales al pasar a GLI aumentaron de un 26,9% a un 50,4% de los casos, y en el caso de Crapo et al. fue de un 1,1% a un 15,9%. (Figura 1).

Además, con respecto al uso de las ecuaciones de Roca et al. hubo un aumento del grado de severidad de un 3,4% de los casos (4 sujetos) al aplicar las fórmulas de GLI (Figura 1).

Tabla 3. Comparación de valores entre ecuaciones: Roca et al vs. GLI y Crapo et al. vs. GLI.

	DLCOc ml/min/mmHg	%DLCOc*	Pred	LLN	<i>z-score</i>	%DLCOc*	Pred	LLN	<i>z-score</i>
			Roca et al.				GLI et al.		
M	15,16	66,18	26,98	19,14	-1,95	76,66	23,33	17,80	-1,80
Med	13,39	67,00	25,91	18,49	-1,88	78,00	22,13	17,00	-1,45
D.E.	6,90	20,20	5,11	3,83	1,23	23,51	4,52	3,54	1,94
			Crapo et al.				GLI		
M	15,16	46,74	23,86	17,94	-3,53	56,15	19,80	14,53	-3,12
Med	13,39	46,00	22,92	17,52	-3,63	55,00	19,05	14,15	-2,97
D.E.	6,90	13,90	4,19	3,49	0,94	17,05	3,02	2,08	-1,53

M: Media; Med: Mediana; D.E.: Desviación estándar; Pred: Predeterminado; *: corregidos en base su valor de [Hemoglobina]; LLN: Nivel inferior de normalidad.

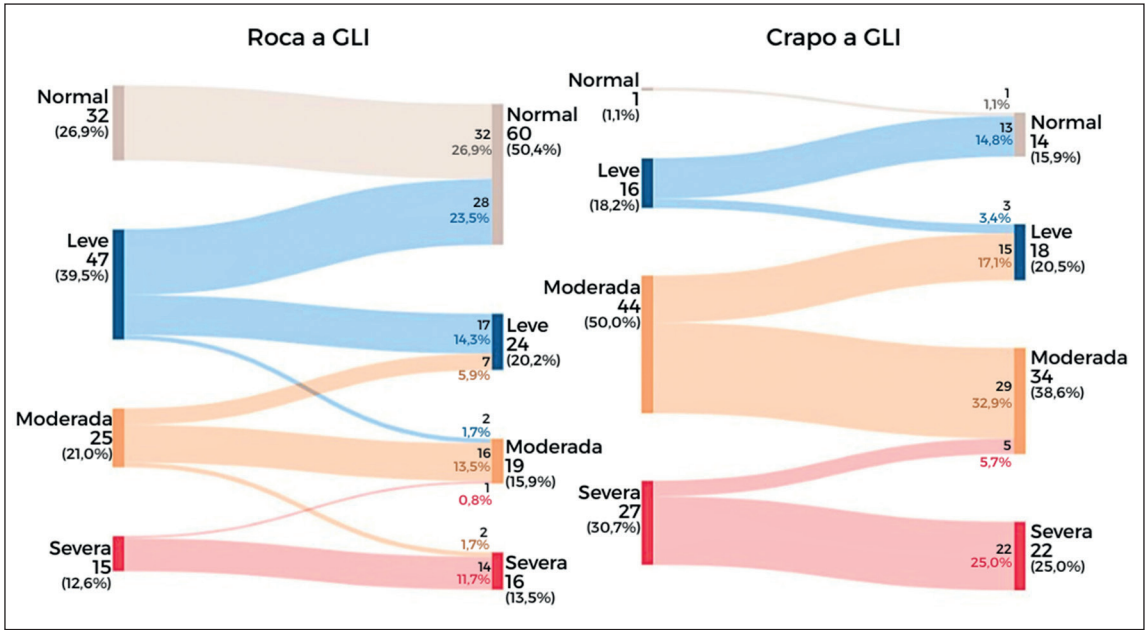


Figura 1. Migración de grados de severidad según número de sujetos, al usar ecuaciones de Roca et al. versus GLI y de Crapo et al. versus GLI.

Discusión

Comparación de valores de referencia

Existen estudios en los que el uso de las ecuaciones de GLI-2017 en lugar de otras han demostrado cambiar sustancialmente los valores de %DLCO con respecto a los predichos, así como la proporción de sujetos clasificados por debajo del LLN¹⁵⁻¹⁷.

En un estudio noruego publicado en *BMC Pulmonary Medicine* (Mangseth H., 2023), los valores de referencia fueron significativamente más bajos con GLI que con las ecuaciones tradicionales de la *European Coal and Steel Community* (ECSC), y el grupo que presentó más cambios fue el de las mujeres, donde la prevalencia de valores alterados se redujo del 49% al 23%, siendo mayor la diferencia en el grupo de edad más joven (55 al 5%)¹⁵. Conclusiones que resultan similares a las obtenidas en el estudio francés de Wardyn y colaboradores (2021) donde sugieren, además, que GLI parece proporcionar una interpretación más precisa para poblaciones normales que la de ECSC, evitando sobrediagnóstico de alteraciones intersticiales leves. Pero en patologías de severidad moderada o alta (como fibrosis), GLI tendería a clasificar con mayor severidad¹⁶.

Por otro lado, un estudio realizado en Australia (Brazzale D. J., 2020) que recabó 33.863 exámenes de DLCO, determinó diferencias entre las

tasas de valores bajo el LLN para adultos (Miller: 34,2%, GLI: 36,1%, ECCS: 43,2%, Roca et al.: 58,8%, Crapo et al.: 63,7%)¹⁷. Adicionalmente, un estudio transversal del año 2018 evaluó la prevalencia de DLCO reducida en fumadores de 40 a 60 años con espirometría normal, comparando las ecuaciones de GLI y Roca et al. Según Roca, el 60% presentaba DLCO baja, mientras que con GLI la prevalencia fue considerablemente menor (24,3%)¹⁸. Ambos estudios, salvaguardando las diferencias de los criterios de inclusión, resultan concordantes con nuestro trabajo que muestra la misma tendencia de Roca a GLI (73,1% a 49,6%) y de Crapo a GLI (98,9% a 84,1%) a disminuir la prevalencia de los valores bajo el LLN.

Selección de ecuaciones de referencia

La existencia de diferencias significativas entre las diversas ecuaciones de referencia dificulta la elección de una fórmula única para la interpretación de la DLCO². Esta decisión no es trivial, ya que distintos estudios internacionales han documentado discrepancias relevantes entre poblaciones, incluso dentro de una misma región geográfica^{2,16-18}.

Dentro de tantas opciones, un estudio observacional realizado en Paraguay analizó 124 pruebas de DLCO cualitativamente aceptables, obtenidas en un laboratorio de función pulmonar en Asunción. El análisis incluyó el cálculo de re-

siduos (diferencias entre los valores observados y los predeterminados) con el fin de evaluar la distribución de los datos respecto a diferentes ecuaciones de referencia: Miller, Knudson, Paoletti y GLI. Los resultados indicaron que las ecuaciones de GLI mostraron un mejor ajuste a los valores medidos en ambos sexos dentro de esta muestra¹⁹.

Una posible explicación para este mejor ajuste radica en que las tres ecuaciones propuestas por GLI (para espirometría, volúmenes pulmonares y DLCO) han sido desarrolladas de forma consistente, a partir de bases de datos amplias y estandarizadas, que incluyen sujetos sanos desde la infancia hasta la adultez mayor. Esto les confiere una ventaja teórica al reflejar con mayor precisión la variabilidad fisiológica inter sujeto a lo largo de la vida. En este contexto, los LLN definidos por GLI podrían ofrecer una mayor especificidad clínica para la interpretación individualizada de los resultados⁶.

Sin embargo, es importante considerar las limitaciones de estas ecuaciones. Las ecuaciones GLI para DLCO se basan principalmente en datos obtenidos de individuos de ascendencia europea⁶, lo que podría limitar su aplicabilidad en otras poblaciones. En esta línea, un estudio retrospectivo de la Clínica Mayo evaluó la frecuencia y fuentes de discordancia entre las ecuaciones de Miller y GLI en una cohorte diversa que incluyó pacientes autoidentificados como caucásicos (n = 1.140), negros (n = 1.088) y asiático-americanos (n = 797). Los valores de DLCO se calcularon con ambas ecuaciones, y se observó que la transición desde Miller a GLI generó menos discordancias en el grupo caucásico. En este grupo, los pacientes discordantes fueron con mayor frecuencia clasificados como alterados con GLI, mientras que los asiático-americanos tendieron a ser clasificados como normales²⁰.

Estos hallazgos refuerzan la idea de que no existe una ecuación de referencia universalmente aplicable. Por lo tanto, la interpretación clínica de la DLCO debe considerar el contexto poblacional y étnico del paciente, buscando un equilibrio entre la detección oportuna de alteraciones funcionales reales y la reducción del riesgo de falsos positivos.

Implicancias clínicas

Dicho lo anterior, el cambio de la ecuación de referencia puede alterar la clasificación del grado de severidad de la deficiencia de DLCO y, por ende, influir directamente en el diagnóstico, el seguimiento y las decisiones terapéuticas en diversas patologías broncopulmonares.

Si bien un valor por debajo del LLN no implica, por sí solo, la presencia de enfermedad, sí señala la necesidad de una evaluación clínica más exhaustiva⁶. Por ello, es fundamental considerar no solo el resultado numérico, sino también el contexto clínico, incluyendo el historial médico, antecedentes de exposición y otros indicadores funcionales y radiológicos del paciente⁶. Por lo mismo, algunos expertos sugieren que las decisiones clínicas no deben basarse únicamente en los valores de las pruebas, especialmente si están cerca del límite inferior de la normalidad²¹. Asimismo, si durante el seguimiento longitudinal de un paciente se decide cambiar la ecuación de referencia, como en el caso de la transición desde las ecuaciones de Roca et al. o Crapo et al. hacia las de GLI, es recomendable interpretar los resultados basándose transitoriamente en los valores absolutos de DLCO. Esto se debe a que las metodologías utilizadas por cada ecuación difieren en su construcción poblacional, estadística y fisiológica, generando resultados cuantitativamente distintos, como ha quedado evidenciado en el presente estudio.

Para asegurar una interpretación robusta, comparable y clínicamente relevante de la DLCO, se debe procurar minimizar la variabilidad metodológica utilizando ecuaciones de referencia que sean coherentes con las características de la población atendida. De lo contrario, se corre el riesgo de sobrestimar o subestimar alteraciones funcionales relevantes.

En este estudio, por ejemplo, al aplicar las ecuaciones GLI en lugar de las de Roca et al., se observó un aumento del grado de severidad en el 3,4% de los casos (4 sujetos): dos pacientes pasaron de una clasificación leve a moderada, y otros dos de moderada a severa. Este efecto no se observó al comparar los valores obtenidos aplicando las ecuaciones de Crapo et al. con la obtenidas con GLI (Figura 1), lo que evidencia que la magnitud del impacto clínico del cambio de ecuación puede variar dependiendo del punto de partida y de la población evaluada.

Sería interesante, a futuro, replicar este estudio agrupando a los sujetos por patología, y contrastando los resultados obtenidos con estudios de imágenes y/o valoraciones médicas, más allá del diagnóstico y solicitud del examen.

Conclusión

En nuestro estudio la aplicación de ecuaciones de GLI-2017 -respaldada por ATS/ERS- permitió obtener valores de referencia, que son más

apropiados que los obtenidos con las ecuaciones de Roca et al. o de Crapo et al, para evaluar la DLCO en nuestra población. Es probable que las diferencias observadas entre los valores de referencia del GLI versus los de Roca et al. y entre los valores de referencia de GLI versus Crapo et al. tengan consecuencias significativas en los criterios de diagnóstico y tratamiento, los beneficios de la atención médica y la inclusión en ensayos clínicos.

Un futuro estudio multicéntrico permitiría aumentar el tamaño muestral y la diversidad poblacional, fortaleciendo la validez externa de los resultados observados.

Referencias Bibliográficas

1. KROGH A, KROGH M. Rate of diffusion into lungs of man. *Skand Arch Physiol*. 1910; 23:236-47.
2. CAVIEDES S, BORZONE T, BRICEÑO V, MERCADO M, SCHÖNFFELDT G, CÉSPEDES G. Estandarización de la prueba de capacidad de difusión de monóxido de carbono: *Rev Chil Enferm Respir* 2014;30(3):145-55.
3. FOSTER RE, ROUGHTON FJ, CANDLER L, BRISCOE WA, KREUZER F. Apparent pulmonary diffusing capacity for CO at varying alveolar O₂ tension. *J Appl Physiol*. 1957; 11:277-89.
4. OGILVIE CM, FOSTER RE, BLAKEMORE WS, MORTON JW. A standardized breath holding technique for the clinical measurement of the diffusing capacity of the lung for carbon monoxide. *J Clin Invest*. 1957;36:1-17.
5. FORSTER RE, COHN JE, BRISCOE WA, BLAKEMORE WS, RILEY RL. A modification of the Krogh carbon monoxide breath holding technique for estimating the diffusing capacity of the lung: a comparison with three other methods. *J Clin Invest*. 1955; 34:1417-25.
6. 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 Jul 13;60(1):2101499. doi: 10.1183/13993003.01499-2021.
7. HUGHES JM. The single breath transfer factor (Tl,co) and the transfer coefficient (Kco): a window onto the pulmonary microcirculation. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2003;23:63-71. doi: 10.1046/j.1475-097X.2003.00482.x
8. HUGHES JM, BATES DV. Historical review: the carbon monoxide diffusing capacity (DLCO) and its membrane (DM) and red cell (θ·Vc) components. *Respir Physiol Neurobiol*. 2003;138(2-3):115-42. doi: 10.1016/j.resp.2003.08.004.
9. GRAHAM BL, BRUSASCO V, BURGOS F, COOPER BG, JENSEN R, KEMDRICK A, et al. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J*. 2017; 49:1600016. doi: 10.1183/13993003.00016-2016.
10. GALDIZ B, GISTAU C, LÓPEZ DE SANTAMARÍA E, PECES-BARBA G. Capacidad de difusión del monóxido de carbono. En: Puente Masetu L, editor. *Manual SEPAR de procedimientos*. Madrid: Luzán 5, S.A. de Ediciones; 2002. p. 16-36.
11. BRICEÑO V, DREYSE D, MENDOZA I, DÍAZ P, MERCADO M, BORZONE T. Dificultades en la elección de una ecuación de referencia para la interpretación de los resultados de capacidad de difusión de monóxido de carbono. *Rev Chil Enferm Respir* 2013; 29(4):191-5.
12. CRAPO RO, MORRIS AH. Standardized single breath normal values for carbon monoxide diffusing capacity. *Am Rev Respir Dis*. 1981; 123:185-9.
13. ROCA J, RODRÍGUEZ-ROISIN R, COBO E, BURGOS F, PÉREZ J, CLAUSEN JL. Single-breath carbon monoxide diffusing capacity prediction equations from a Mediterranean population. *Am Rev Respir Dis*. 1990; 141: 1026-32.
14. PELLEGRINO R, VIEGI G, BRUSASCO V, CRAPO RO, BURGOS F, CASABURI R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005;26(5):948-68. doi: 10.1183/09031936.05.00035205.
15. MANGSETH H, SIKKELAND LIB, DURHEIM MT, ULVESTAD M, MYRDAL OH, KONGERUD J, et al. Comparison of different reference values for lung function: implications of inconsistent use among centers. *BMC Pulm Med*. 2023; 23:137. doi: 10.1186/s12890-023-02430-7.
16. WARDYN PM, DE BROUCKER V, CHENIVESSE C, SOBASZEK A, VAN BULCK R, PEREZ T, et al. Assessing the applicability of the new Global Lung Function Initiative reference values for the diffusing capacity of the lung for carbon monoxide in a large population set. *PLoS One*. 2021;16(1):e0245434. doi: 10.1371/journal.pone.0245434.
17. BRAZZALE DJ, SECCOMBE LM, WELSH L, LANTERI CJ, FARAH CS, RUEHLAND WR. Effects of adopting the Global Lung Function Initiative 2017 reference equations on the interpretation of carbon monoxide transfer factor. *Eur Respir J*. 2020;55(5):1902418. doi: 10.1183/13993003.02418-2019.
18. FINLAY P, PAPANIKOLAOU V, BARDIN P, KING P, YONG T, CHEUNG T. Lung diffusing capacity in younger smokers with normal spirometry. *Respirology*. 2018 Mar;23(Suppl 1):S6. Presentado en: Australia and New Zealand Society of Respiratory Science and the Thoracic Society of Australia and New Zealand Annual Scientific Meeting (ANZSRS/TSANZ 2018); 2018 Mar 23-27; Adelaide, SA, Australia.

19. FUSILLO J, GUCCIONE A, LEMIR R, ARBO G, GONZÁLEZ S, PÉREZ-BEJARANO D. Ajuste de ecuaciones de referencia a pruebas de difusión de monóxido de carbono (DLCO) en reportes de un laboratorio de la ciudad de Asunción. *Rev. cient. cienc. salud.* 2025; 7:e7110. doi: 10.53732/rccsalud/2025.e7110
20. SUBAT Y, SCANLON PD, LIM KG, NIVEN AS. Assessment of Caucasian, Black, and Asian-American individuals with discordant transfer factor of the lung for carbon monoxide (TLCO) using two common reference equations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203:A2177. Disponible en: <https://www.atsjournals.org>.
21. QUANJER PH, STANOJEVIC S. Do the Global Lung Function Initiative 2012 equations fit my population? *Eur Respir J.* 2016;48(5):1535-7. doi: 10.1183/13993003.01103-2016.

Correspondencia a:
Carlos Orrego P.
Clínica Universidad de Los Andes
Santiago, Chile
Email: corrego@clinicauandes.cl