

UTILIDAD DEL ESTUDIO DE DIFUSIÓN PULMONAR DE MONÓXIDO DE CARBONO Y ÓXIDO NÍTRICO EN ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL E HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

Gustavo Iván Centeno Sáenz, Erika Meneses Tamayo,
Laura Graciela Gochicoa Rangel

*Después de ti no hay nada,
ni sol ni madrugada,
ni lluvia ni tormenta.
Después de ti... ¿qué?*

José Feliciano

RESUMEN

La medición de la función pulmonar en pacientes con enfermedades pulmonares crónicas es prioritaria porque además de apoyar el diagnóstico, permite relacionar la gravedad de la patología con la evolución posterior a la instauración del tratamiento y el pronóstico de la enfermedad y de la calidad de vida; también es buena predictora de la mortalidad.

Las pruebas de función pulmonar se dividen en las que evalúan la mecánica pulmonar, el intercambio gaseoso, el control ventilatorio y la respuesta integrada al ejercicio; todas ellas proporcionan información sobre la transferencia del gas entre el alveolo y la sangre de los capilares pulmonares, lo que se traduce principalmente en la pérdida o alteración

de la superficie de intercambio gaseoso y la disminución o aumento del volumen capilar; por lo tanto, determinar la difusión pulmonar de monóxido de carbono y de óxido nítrico es importante para darle seguimiento a los pacientes con patologías pulmonares, particularmente en enfermedades pulmonares intersticiales e hipertensión pulmonar.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades difusas del parénquima pulmonar, llamadas a menudo enfermedades pulmonares intersticiales (EPI), son un grupo heterogéneo de trastornos que se clasifican dentro de una misma patología debido a que comparten manifestaciones clínicas, radiográficas y fisiológicas.¹ La mayoría de estos trastornos derivan de un proceso patológico complejo y extenso, capaz de afectar todos los compartimientos del sistema respiratorio inferior, desde las vías respiratorias de conducción y la arquitectura alveolar, hasta la vasculatura pulmonar.²

La evaluación inicial de los pacientes con EPI tiene como objetivo identificar la etiología de la enfermedad y su gravedad. Los resultados de las pruebas de función respiratoria (PFR), de laboratorio, y de imagen guían las decisiones del abordaje y manejo terapéutico.^{1,3}

PRUEBAS DE FUNCIÓN PULMONAR

De manera inicial se recomienda que, ante la sospecha diagnóstica de una EPI se realicen pruebas completas de función pulmonar para detectar alguna anomalía, ya sea en la mecánica pulmonar, en el intercambio de gases o en la hemodinamia de la vasculatura pulmonar (**Figura 1**).^{2,4}

EVALUACIÓN FUNCIONAL RESPIRATORIA

La medición inicial de la función pulmonar mediante espirometría permite definir la gravedad de la afectación pulmonar y el patrón que lo caracteriza, ya sea obstructivo, restrictivo o mixto. Dependiendo del diagnóstico funcional inicial se solicitan estudios complementarios para guiar el diagnóstico definitivo.^{2,4} Estos trastornos comparten generalmente un patrón en común de anomalías fisiológicas caracterizadas por un defecto ventilatorio restrictivo y una capacidad de difusión de gases reducida (**Figura 2**).⁴

Después del diagnóstico, el abordaje y seguimiento de la función respiratoria suele ser similar para todas las enfermedades pulmonares, incluyendo las enfermedades pulmonares intersticiales.² Será necesario evaluar nuevamente al paciente seis meses o un año después de su valoración inicial para valorar el curso de la enfermedad y la respuesta al tratamiento, así como predecir la mortalidad.⁷⁻⁹

El consenso oficial de diferentes sociedades y asociaciones en el mundo elaborado en 2011 reportó que aquellos individuos con una capacidad vital forzada (FVC) <50% y una prueba

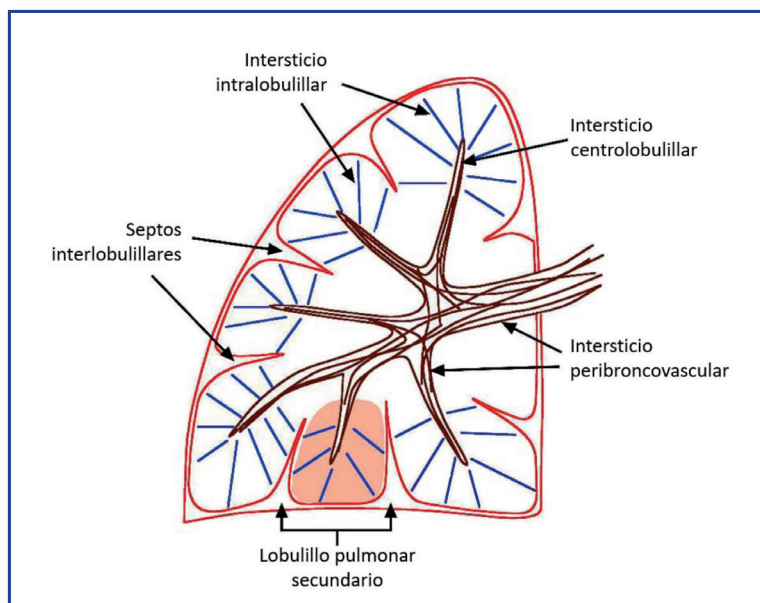


Figura 1. Se muestran los componentes intersticiales pulmonares interconectados. Incluyen el intersticio peribroncovascular y centrolobulillar (o intersticio axial), el intersticio subpleural y los septos interlobulillares (intersticio pulmonar periférico). El reconocimiento de estos sitios anatómicos es esencial para caracterizar la enfermedad del parénquima pulmonar.

Fuente: tomada y modificada de Gruden et al, 2019.⁵

de difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO) <35% al momento del diagnóstico tienen mayor mortalidad a dos años (HR 0.98 [0.97, 0.99], $p=0.002$); (HR 0.98 [0.96, 1.00], $p = 0.02$) respectivamente.^{10,11} Además, está reportado que aquellos individuos con una disminución >10% en FVC y una disminución en DLCO >15% durante los seis meses o un año de seguimiento se asocia de manera confiable con una disminución de la supervivencia.¹⁰⁻¹² Sin embargo, en la última actualización de este consenso, con fecha de 2022, se necesita cualquiera de los siguientes criterios para identificar la progresión de la enfermedad fibrosa: una caída $\geq 5\%$ en FVC y/o una caída de $\geq 10\%$ en DLCO en el seguimiento a un año.¹³

PRUEBAS DE DIFUSIÓN PULMONAR DE MONÓXIDO DE CARBONO Y ÓXIDO NÍTRICO

La prueba más conocida en la evaluación de los pacientes con EPI es la DLCO. Evalúa la integridad de la membrana alveolocapilar, la cual contiene una capa de surfactante, epitelio alveolar, compuesto por neumocitos tipo 1 y 2, membrana basal alveolar, una capa de intersticio, membrana basal del endotelio capilar, epitelio capilar pulmonar y membrana del eritrocito (**Figura 3**).

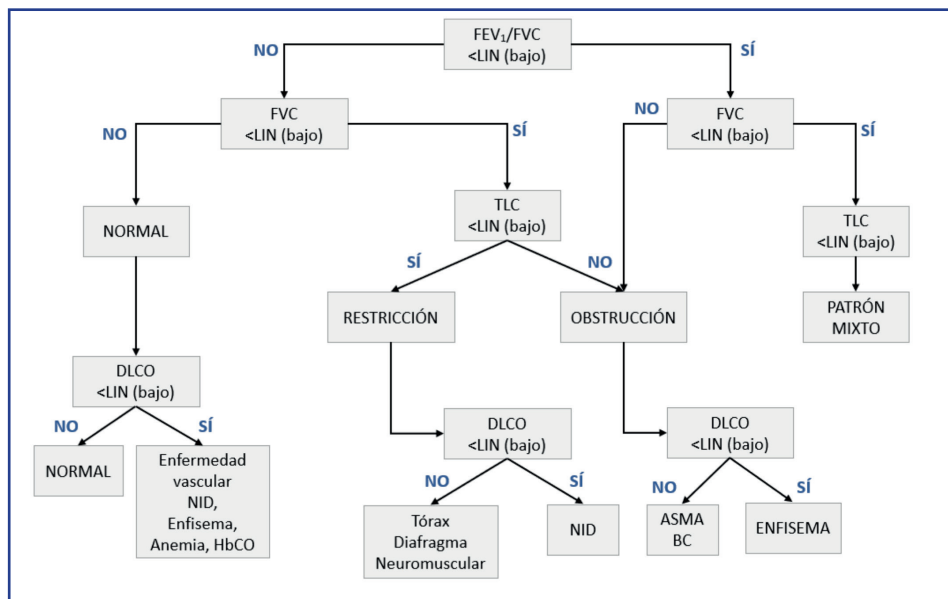


Figura 2. Algoritmo de evaluación e interpretación (con modificaciones) de las pruebas de función respiratoria recomendado por los estándares de la Sociedad Americana del Tórax y de la Sociedad Europea Respiratoria (ATS/ERS 2005). La interpretación inicia con la evaluación del cociente obtenido del volumen espirado forzado en el primer segundo de la espiración forzada (FEV1) y la capacidad vital forzada (FVC). Un FEV1/FVC bajo, menor del límite inferior normal (<LIN), define obstrucción al flujo de aire, mientras que un cociente FEV1/FVC normal es compatible con normalidad o sugiere restricción pulmonar. La incorporación de pruebas que miden la capacidad pulmonar total (TLC), como la pletismografía corporal, definen la presencia de restricción pulmonar o patrón mixto (coexistencia de obstrucción y restricción pulmonar). En una segunda etapa de evaluación se incorpora la difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO) que es una prueba de intercambio gaseoso y que ayuda a realizar diagnóstico diferencial entre causas de enfermedades pulmonares restrictivas u obstructivas. BC: bronquitis crónica; NID: neumonía intersticial difusa.

Fuente: tomada y modificada de Vázquez García et al., 2007.⁶

Los pacientes con enfermedades de tipo intersticial presentan una DLCO disminuida. Esta se mide mediante una prueba de respiración única en la que el paciente inhala una mezcla de gases que incluye un gas insoluble como helio (He) o metano (CH₄) junto con monóxido de carbono (CO). Este último difunde rápidamente a través de la membrana alveolocapilar hacia el eritrocito para unirse finalmente a la hemoglobina. El volumen en donde se produce el intercambio de gases (VA, volumen alveolar) y el constante de transferencia de CO (KCO) se calculan a partir de la reducción de las concentraciones de He/CH₄ y CO en el aire exhalado. En general, la DLCO refleja específicamente el intercambio de gases en los pulmones, mientras que el KCO refleja un intercambio de gases por unidad de volumen pulmonar.⁴

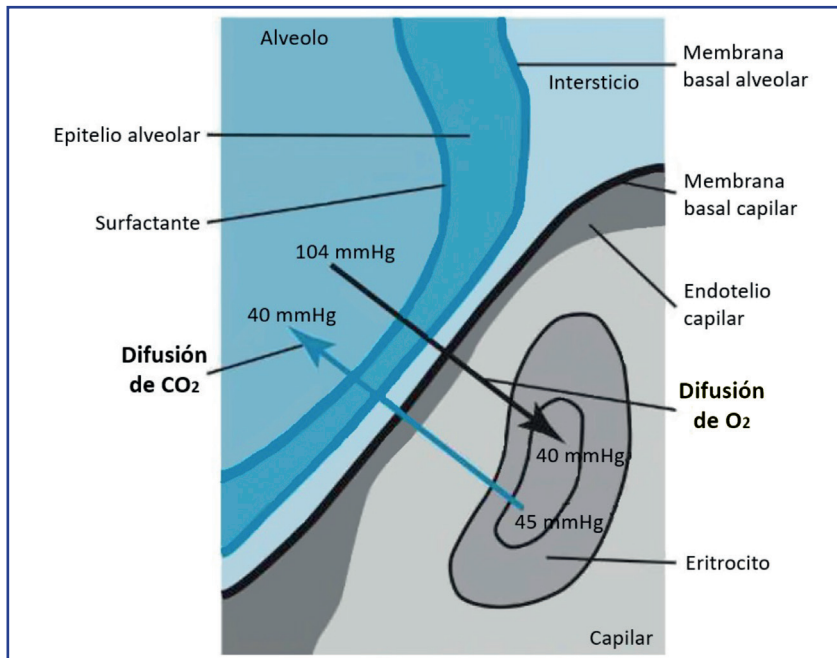


Figura 3. Componentes de la membrana alveolocapilar en donde se produce el intercambio de gases. Se ilustra el intercambio de gases entre el dióxido de carbono (CO_2) y el oxígeno (O_2), los cuales deberán atravesar todas las capas mencionadas de la membrana alveolocapilar. Fuente: tomada y modificada de Mottram et al., 2011.¹⁴

En sujetos con EPI, la DLCO disminuye debido al daño capilar y alveolar difuso, en tanto que el VA medido es bajo por la pérdida de alveolos aireados; esta reducción en la DLCO resulta de lesiones parenquimatosas y vasculares, tal como lo describe el modelo de Roughton-Forster, en el que la difusión de gas a través de la barrera alveolar depende de la conductancia de la membrana (DmCO) y la conductancia vascular, esta última depende principalmente del volumen capilar pulmonar.¹⁵ Generalmente, el KCO (DLCO/VA) se reduce en menor medida que la DLCO, ya que las EPI son típicamente heterogéneas con cierta desviación del flujo sanguíneo de las unidades más afectadas hacia las que están menos dañadas.¹⁶

En personas con estas enfermedades respiratorias, tanto el VA, como el KCO se ven disminuidos en diversos grados. Cabe destacar que el KCO se encuentra en el rango normal hasta en 30% de los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (FPI), particularmente en pacientes con una DLCO moderadamente baja.¹⁰ Es importante no malinterpretar este hallazgo como indicativo de una preservación de las unidades de intercambio de gases, ya que puede suponerse que la capacidad pulmonar total (CPT) puede no ser alcanzable en pacientes con FPI, en quienes la fibrosis subpleural afecta la distensibilidad pulmonar. En sujetos normales, el KCO aumenta

con volúmenes pulmonares bajos, por lo que los valores predichos son inadecuados para interpretar el KCO en pacientes con enfermedad restrictiva o por una expansión incompleta de las paredes alveolares.¹⁷ Además, la heterogeneidad espacial de las lesiones en la FPI puede influir en el KCO, ya que se ventilan perfectamente áreas relativamente conservadas del pulmón.¹⁰

La DLCO y el KCO se correlacionan fuertemente con la extensión de la enfermedad determinada por tomografía computada de tórax en pacientes con FPI, así como con el grado de disnea y la supervivencia, lo cual es clínicamente relevante.¹⁰

Otra prueba que potencialmente ayuda a evaluar la capacidad de difusión en la membrana alveolocapilar es la difusión pulmonar de óxido nítrico (DLNO). La molécula de óxido nítrico reacciona casi inmediatamente con la hemoglobina, por lo que la capacidad de DLNO es independiente de la conductancia vascular y es prácticamente igual a la conductancia o difusión de membrana alveolocapilar al óxido nítrico (DmNO).^{18,15} Dado que DmNO/DmCO es fija, tanto DmCO como la conductancia vascular (dependiente principalmente del volumen capilar pulmonar) se pueden calcular con la técnica DLCO/DLNO.¹⁵ Ambas pruebas muestran disminuciones graves y similares tanto en la conductancia de la membrana como en el volumen capilar (Vc) pulmonar en pacientes con FPI, lo que indica que las alteraciones en la membrana alveolar y la vasculatura pulmonar contribuyen al deterioro de la difusión de gases en la FPI.¹⁵ Sin embargo, no está claro si las alteraciones en la membrana alveolocapilar o en la vasculatura pulmonar son el mecanismo predominante de las reducciones de la DLCO en la FPI.

En resumen, la reacción ultrarrápida del NO con la hemoglobina implica que la DLCO mide principalmente la capacidad de difusión de la membrana alveolocapilar desde el espacio alveolar hasta el capilar pulmonar, pero debido a la reacción más lenta del CO con la hemoglobina oxigenada, la DLCO refleja sobre todo la conductancia de los eritrocitos y se reducirá cuando el volumen capilar pulmonar se vea comprometido, como en presencia de enfermedades de la vasculatura pulmonar.¹⁹

La relación DLNO/DLCO, según la ecuación de Roughton y Forster, está relacionada positivamente con la relación DmCO/Vc. Así mismo, en estudios con sujetos sanos, el promedio del cociente DLNO/DLCO va de 3.9 a 5.44. Se han propuesto tres patrones funcionales de acuerdo con el resultado de DLNO/DLCO: A) alto ($\geq 110\%$ predicho), asociado con enfermedad vascular pulmonar, B) normal (95%) en enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) leve a moderada, insuficiencia cardíaca crónica y obesidad mórbida, C) bajo ($\leq 95\%$ del predicho) asociado con EPOC moderada a grave, fibrosis quística, pero predominantemente bajo en pacientes con EPI con fibrosis (**Tabla 1**).¹⁹

DLCO Y DLNO EN FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA

La FPI se asocia con múltiples anormalidades en la vasculatura pulmonar. En conjunto con los cambios de la membrana alveolocapilar, las modificaciones vasculares perjudican tanto la difusión de gas como la relación ventilación/perfusión (V/Q), lo que reduce la capacidad

Tabla 1. Patrones funcionales de acuerdo con los resultados de DLNO y DLCO

Grupo	DLNO/DLCO	DLNO	DLCO	Observaciones
Grupo A	>110% del predicho	<67% del predicho	<67% del predicho	Asociado con enfermedad vascular pulmonar (hipertensión arterial pulmonar, o remodelación y dilatación capilar pulmonar del síndrome hepatopulmonar)
Grupo B	110-97% del predicho	Normal o baja	<80% del predicho	Asociado con hipertensión pulmonar (arterial o venosa, falla cardíaca crónica)
Grupo C	<95% del predicho	<67% del predicho	<67% del predicho	Asociado con destrucción alveolar (EPOC moderada/grave, fibrosis quística, pero predominantemente bajo en pacientes con EPI con fibrosis)

Todos los valores son porcentaje del predicho de DLNO/DLCO "control" (3.9 a 5.4), dividido en tres grupos: A, >110%; B, 110-95% y C, <95%. DLCO: difusión pulmonar de monóxido de carbono; DLNO: difusión pulmonar de óxido nítrico; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; EPI: enfermedades pulmonares intersticiales.

Fuente: Hugues et al., 2017.¹⁹

de difusión pulmonar, aumenta el espacio muerto y el gradiente alveoloarterial de oxígeno (PA-aO₂) con hipoxemia arterial crónica.¹⁵

La supervivencia está relacionada con la distinción histopatológica entre la neumonía intersticial usual (NIU) y la neumonía intersticial no específica (NINE). En un estudio retrospectivo se evaluó la función pulmonar seriada a los 6 y 12 meses de 104 pacientes (NIU, n=63; NINE fibrótica, n=41) para conocer la significancia pronóstica de los diagnósticos histopatológicos con los índices basales y seriados de la función pulmonar (DLCO, FVC y FEV1), en este estudio se demostró que la supervivencia fue menor en pacientes con patrón NIU que con patrón NINE fibrótico (p=0.001), pero no se observó diferencia en aquellos con deterioro grave de la función respiratoria; las tendencias de DLCO son fuertemente predictivas de supervivencia cuando ocurre una disminución significativa (más del 15% del valor basal) (n=28) a diferencia de la estabilidad o mejoría de la DLCO (n=44) (p<0.0005), por lo que el índice fisiológico fue el determinante más fuerte de mortalidad en estos pacientes (p<0.001).¹⁰

La reducción de la DLCO es un hallazgo común, aunque inespecífico en la EPI que se debe, en parte, a la eliminación de las unidades capilares alveolares y, a lo que es más importante, al grado de desajuste de la ventilación y la perfusión de los alveolos. En algunas EPI, particularmente la sarcoidosis, puede haber disminución considerable en los volúmenes pulmonares y/o hipoxemia grave, pero con DLCO normal o sólo ligeramente disminuida.

DLCO Y DLNO EN HIPERTENSIÓN PULMONAR

La hipertensión pulmonar (HP) es una condición hemodinámica con aumento en la presión de la arteria pulmonar (PAP), determinada por cateterismo cardíaco derecho (CCD), que es

la prueba de oro según las recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología y de la Sociedad Respiratoria Europea (ESC/ERS) de 2015 y del Simposio Mundial de 2018.

La HP se clasifica en cinco grupos: el grupo 1 se refiere a la hipertensión arterial pulmonar (HAP); el grupo 2 a la HP con insuficiencia cardiaca izquierda; el grupo 3 a la HP con enfermedades pulmonares o hipoxia; el grupo 4 a la HP tromboembólica crónica (HPTEC) u otras obstrucciones de las arterias pulmonares, y el grupo 5 a la HP con mecanismos poco claros o multifactoriales.²⁰

En el grupo 1, la difusión pulmonar suele estar disminuida de manera leve a moderada (hasta en 75% de los pacientes) y, aunque es poca la información disponible, también se ha reportado disminuida en el grupo 2.²¹

La medición de la difusión pulmonar en enfermedades pulmonares ayuda al clínico a valorar su gravedad y evolución; el valor de DLCO es pronóstico para la supervivencia, se correlaciona con la gravedad del enfisema en pacientes con EPOC y, además, durante el seguimiento de la enfermedad respiratoria con pruebas de función pulmonar, la disminución desproporcionada de la DLCO en presencia de estabilidad en la mecánica pulmonar (medida por espirometría) indica la existencia de hipertensión pulmonar (índice FVC%/DLCO% mayor a 1.5).^{20,22,23}

En el grupo 3 la disminución de la DLCO se correlaciona con la gravedad de la enfermedad, esto debido principalmente a la pérdida o alteración de la superficie de intercambio gaseoso (membrana alveolocapilar);^{22,24} mientras que en el grupo 4, hasta 60% de los pacientes cursa con disminución leve a moderada de la DLCO. Las posibles causas para la reducción de la difusión pulmonar en la HP en los grupos 1, 2 y 4 son las alteraciones V/Q pulmonar, disminución en los componentes de la membrana alveolocapilar y reducción del volumen capilar, al verse incrementada la resistencia vascular periférica, así como disminución del gasto cardiaco y trombosis local, característica de la hipertensión pulmonar. Por su parte, en el grupo 5, particularmente en la HP asociada con sarcoidosis, a menor DLCO, mayor la gravedad de la HP, por lo que se sugiere el uso de esta prueba para el seguimiento de la enfermedad.²⁵

La disminución de la transferencia de gases en pacientes con HAP se atribuye tradicionalmente a la remodelación y pérdida progresiva de la vasculatura arterial pulmonar que da como resultado una disminución del volumen de sangre capilar disponible para el intercambio de gases. Esta hipótesis se demostró en un estudio en el que compararon a 41 personas sanas y 19 personas con HAP, utilizando la medición simultánea de una sola respiración de la DLCO y DLNO a lo largo del tiempo y concluyó que tanto la DLCO como la DLNO se redujeron en los pacientes con HAP en comparación con los pacientes sanos ($p < 0.01$). Mientras que la DLCO de los pacientes con HAP no cambió con el tiempo, la DLNO disminuyó 24 ml/min/mmHg/año ($p = 0.01$). Estos resultados indican que una transferencia de gas inferior a la normal en pacientes con HAP se debe a la pérdida tanto de la capacidad de difusión de la membrana alveolocapilar (D_m) como del volumen de sangre capilar pulmonar (V_c), pero que el deterioro de D_m/V_c con el tiempo está relacionado con el empeoramiento de la difusión por membrana.²⁶

En la EPI, la DLCO es anormal, principalmente cuando hay presencia de HAP asociada a esclerosis sistémica (SSc), pero el mecanismo de reducción de la DLCO sigue siendo controvertido. Se presume que los determinantes del deterioro de la DLCO difieren en la afectación intersticial o vascular del pulmón de los pacientes con SSc.

La DLCO y DmNO disminuyen en pacientes con SSc en comparación con los controles, mientras que Vc no fue significativamente diferente. Los pacientes con EPI-SSc mostraron una reducción altamente significativa en Dm y Vc en comparación con los pacientes y controles con SSc. El Vc tendió a ser menor la que Dm en pacientes con HAP en EPI-SSc. Ambos (Dm y Vc) correlacionaron negativamente con los niveles de PAP y TC-AR, pero la asociación con la puntuación de TC-AR fue más fuerte.²⁷

La DLNO es más sensible que la DLCO para detectar deterioro funcional en SSc sin anomalías radiológicas ni hemodinámicas. Una disminución desproporcionada de Dm en relación con Vc sugiere un engrosamiento de la barrera de difusión de sangre y gases en estos pacientes. En pacientes con SSc e ILD detectable, el deterioro del intercambio gaseoso se debe a ambos componentes de la capacidad de difusión pulmonar, y la partición de la DLCO en Dm y Vc es de poca utilidad para distinguir a los pacientes con ILD solamente de aquellos con ILD complicada con PAH (Figura 4).²⁷

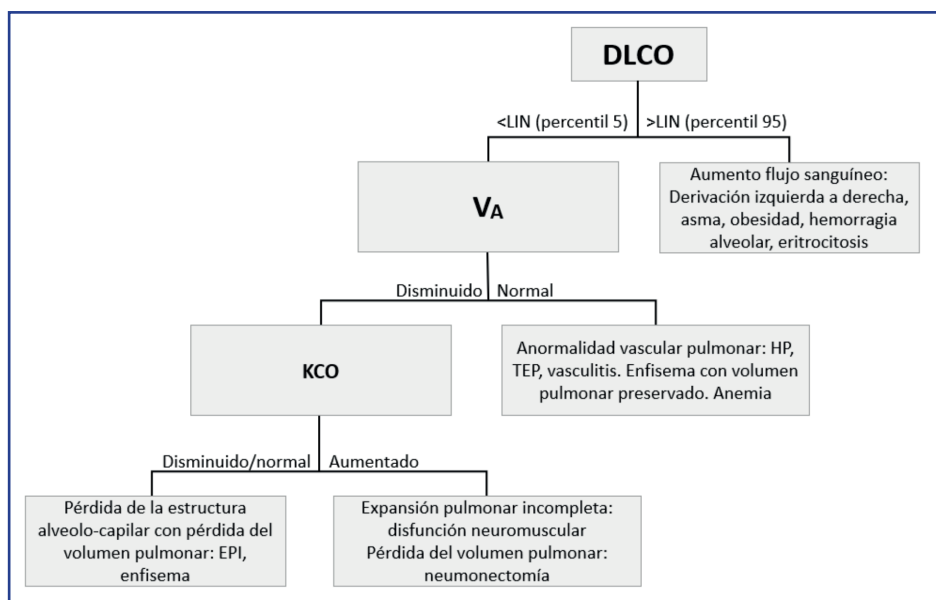


Figura 4. Algoritmo de interpretación de DLCO. Evaluar si la DLCO se encuentra aumentada o disminuida de acuerdo con el LIN definido por percentiles 5 y 95. Si la DLCO se encuentra disminuida, se recomienda evaluar el VA; si es normal, es compatible con anomalía vascular pulmonar. Cuando el VA está disminuido, se evaluará el KCO, si se encuentra disminuido traduce pérdida de la estructura alveolocapilar.

Fuente: tomada y modificada de Stanojevic et al., 2022.²⁸

FUENTES CONSULTADAS

1. Travis WD, Costabel U, Hansell DM et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(6):733-748.
2. Martinez FJ, Flaherty K. Pulmonary function testing in idiopathic interstitial pneumonias. *Proc Am Thoracic Soc*. 2006;3(4):315-321.
3. Bradley B, Branley HM, Egan JJ et al. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax*. 2008;63(Suppl5):v1-58.
4. Graham BL, Brusasco V, Burgos F et al. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J*. 2017;49(1):1600016.
5. Gruden JF, Naidich DP, Machnicki SC et al. An algorithmic approach to the interpretation of diffuse lung disease on chest CT imaging: a theory of almost everything. *Chest*. 2019;157(3):612-635.
6. Vázquez García JC, Pérez-Padilla R. *Manual para el uso y la interpretación de la espirometría por el médico*. México: Boheringher Ingelheim Promeco/Asociación Latinoamericana del Tórax, 2007.
7. Salisbury ML, Xia M, Zhou Y et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: Gender-Age-Physiology Index Stage for Predicting Future Lung Function Decline. *Chest*. 2016;149(2):491-498.
8. Paterniti MO, Bi Y, Rekić D et al. Acute exacerbation and decline in forced vital capacity are associated with increased mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(9):1395-1402.
9. Ley B, Bradford WZ, Weycker D et al. Unified baseline and longitudinal mortality prediction in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2015;45(5):1374-1381.
10. Latsi PI, du Bois RM, Nicholson AG et al. Fibrotic idiopathic interstitial pneumonia: the prognostic value of longitudinal functional trends. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(5):531-537.
11. Raghu G, Collard HR, Egan JJ et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(6):788-824.
12. Egan JJ, Martinez FJ, Wells AU, Williams T. Lung function estimates in idiopathic pulmonary fibrosis: the potential for a simple classification. *Thorax*. 2005;60(4):270-273.
13. Raghu G, Remi-Jardin M, Richeldi L 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.
14. Mottram CD. Chapter 3. Diffusing capacity tests. En Ruppel's manual of pulmonary function testing. 11va edición. Estados Unidos: Elsevier, 2017:203-256. Tomado de <https://dr-notes.com/ruppels-manual-of-pulmonary-function-testing-pdf-uas>, consultado el 7 de septiembre de 2023.
15. Plantier L, Cazes A, Dinh-Xuan AT et al. Physiology of the lung in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev*. 2018;27:170062.
16. Kanengiser LC, Rapoport DM, Epstein H, Goldring RM. Volume adjustment of mechanics and diffusion in interstitial lung disease. Lack of clinical relevance. *Chest*. 1989;96(5):1036-1042.
17. Johnson DC. Importance of adjusting carbon monoxide diffusing capacity (DLCO) and carbon monoxide transfer coefficient (KCO) for alveolar volume. *Respir Med*. 2000;94(1):28-37.
18. Zavorsky GS, Hsia CCW, Hughes JMB et al. Standardisation and application of the single-breath determination of nitric oxide uptake in the lung. *Eur Respir J*. 2017;49(2):1600962.
19. Hughes JMB, Dinh-Xuan AT. The DLNO/DLCO ratio: Physiological significance and clinical implications. *Respir Physiol Neurobiol*. 2017;241:17-22.
20. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1081913.
21. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D et al. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(5):693-718.
22. Lacedonia D, Carpagnano GE, Galgan G et al. Utility of FVC/DLCO ratio to stratify the risk of mortality in unselected subjects with pulmonary hypertension. *Intern Emerg Med*. 2017;12(3):319-326.
23. Lv H, Liu J, Pan Q et al. Clinical retrospective analysis of interstitial lung disease patients associated with pulmonary hypertension. *Med Sci Monit*. 2019;25:7763-7769.
24. Rose L, Prins KW, Archer SL et al. Survival in pulmonary hypertension due to chronic lung disease: Influence of low diffusion capacity of the lungs for carbon monoxide. *J Heart Lung Transplant*. 2019;38(2):145-155.
25. Mirsaeidi M, Omar HR, Baughman R et al. The association between BNP, 6MWD test, DLCO% and pulmonary hypertension in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2016;33(4):317-320.
26. Farha S, Laskowski D, George D et al. Loss of alveolar membrane diffusing capacity and pulmonary capillary blood volume in pulmonary arterial hypertension. *Respir Res*. 2013;14(1):6.
27. Guarnieri G, Zanatta E, Mason P et al. Determinants of impairment in lung diffusing capacity in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(4Suppl91):S80-86.
28. Stanojevic S, Kaminsky DA, Miller MR et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *Eur Respir J*. 2022;60(1):2101499.