



11262  
14  
**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS**

**"VALOR PRONOSTICO DE LA RESPUESTA  
HEMODYNAMICA AL EPOPROSTENOL PARA  
DETERIORO DE PACIENTES CON ENFERMEDAD  
PULMONAR INTERSTICIAL"**

**T E S I S**

**PARA OBTENER EL TITULO EN  
MAESTRIA EN CIENCIAS MEDICAS**

**P R E S E N T A**

**DR. JAIME EDUARDO MORALES BLANHIR**

TUTOR: DR. MOISES SELMAN LAMA

28/2005

**INER**

MEXICO, D.F.,

SEPTIEMBRE 2000



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## ABREVIATURAS

- **AAN** = Anticuerpos antinucleares.
- **BPAC** = Biopsia pulmonar a cielo abierto.
- **D<sub>LCO</sub>** = Difusión de monóxido de carbono.
- **ECG** = Electrocardiograma.
- **ECO** = Ecocardiograma.
- **FBC** = Fibrobroncoscopía.
- **FC<sub>0</sub>** = Frecuencia cardiaca al minuto 0.
- **FC<sub>12</sub>** = Frecuencia cardiaca al minuto 12
- **FEV<sub>1</sub>** = Volumen espiratorio forzado al primer segundo
- **FEV<sub>1</sub>/FVC** = Relación volumen espiratorio forzado / capacidad vital.
- **FR** = Factor reumatoide.
- **FVC** = Capacidad vital forzada.
- **HAP** = Hipertensión arterial pulmonar.
- **IC** = Índice cardiaco.
- **INER** = Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.
- **IRVP** = Índice de resistencia vascular pulmonar.
- **LBA** = Lavado bronquioalveolar.
- **PMAP** = Presión media de la arteria pulmonar.
- **NID** = Neumopatía intersticial difusa
- **PaCO<sub>2</sub>** = Presión arterial de bióxido de carbono. R = reposo E = ejercicio
- **PGI<sub>2</sub>** = Prostaciclina.
- **PaO<sub>2</sub>** = Presión arterial de oxígeno. R = reposo E = Ejercicio
- **PFR** = Pruebas de función respiratoria.
- **PSAP** = Presión sistólica de la arteria pulmonar.
- **Radiografía PA** = Radiografía de tórax posteroanterior.
- **RV** = Volumen residual.
- **SatO<sub>2</sub>** = Saturación arterial oxígeno
- **Sat<sub>0</sub>** = Saturación al minuto 0.
- **Sat<sub>12</sub>** = Saturación al minuto 12.
- **TAC** = Tomografía axial computada
- **TLC** = Capacidad pulmonar total.
- **VC** = Capacidad vital.

## INTRODUCCION

Bajo el término de neumopatías intersticiales difusas (NID) se agrupa a un conjunto de enfermedades respiratorias heterogéneas que comprometen difusamente el parénquima pulmonar (1,2,3), el término de NID, sin embargo, no corresponde a la realidad ya que los cambios anatomopatológicos y bioquímicos no se restringen al intersticio pulmonar, sino también se afecta el epitelio alveolar, el endotelio capilar, e incluso, las vías aéreas distales (4,5,6) El término intersticial se usa para designar las entidades que comprometen principalmente al espacio extracelular (5,7).

Para la mejor comprensión de las NID, se utiliza la siguiente clasificación clínica: 1).- enfermedades por inhalación, 2).- enfermedades colágeno vasculares, 3).- enfermedad granulomatosa pulmonar, 4).- fibrosis pulmonar idiopática, 5) - NID asociada a enfermedades hereditarias, 6).- misceláneas. Es importante considerar la causa y la histopatología porque ambos son factores pronósticos en la enfermedad (8,9)

La incidencia y prevalencia de las NID no se conocen con precisión. Existen dos publicaciones al respecto: la primera (8) del Departamento de Educación y Salud, y los Institutos Nacional de Salud de los Estados Unidos que estimaron una prevalencia de cinco a 10 casos por 100 000 habitantes; y la segunda de Coultas y asociados (9) con una prevalencia de 80.9 por 100 000 habitantes en hombres y de 67.2 por 100 000 habitantes en mujeres.

En nuestro país las dos NID más frecuentes son la Fibrosis Pulmonar Idiopática (neumonía intersticial usual) y la Neumonitis por Hipersensibilidad. La primera representa el prototipo de las enfermedades fibrosantes del pulmón, es la NID más agresiva, en términos de progresión y pronóstico, y corresponde a un padecimiento de causa desconocida. La neumonitis por hipersensibilidad es una NID provocada por la exposición a una variedad de partículas orgánicas, siendo en México la mas frecuente la inducida por antígenos aviarios.

En términos generales, las NID comparten los principales eventos patogénicos que consisten en una inflamación difusa aguda o crónica, lesión y activación epitelial, proliferación de fibroblastos y finalmente el depósito excesivo de matriz extracelular con daño progresivo de la pared alveolar y alteraciones del lecho capilar; el resultado es una distorsión y remodelación de la arquitectura pulmonar, destrucción de las unidades alveolo-capilares y deterioro del intercambio gaseoso (10,11) Por lo anterior, los términos de "enfermedad fibrosante", "fibrosis pulmonar" o "enfermedad pulmonar intersticial" pueden ser usados indistintamente (12)

### **I.- Aspectos clínicos relacionados a las neumopatías intersticiales difusas.**

Las NID comparten muchas características clínicas. De esta manera, para tratar de establecer un diagnóstico diferencial es importante la realización de una cuidadosa historia clínica con énfasis al interrogatorio del aspecto ocupacional, ambiental, del uso de medicamentos, y antecedentes familiares de enfermedades similares y hereditarias.

Se reconoce a las NID como un síndrome con las siguientes características: a) disnea al ejercicio, que constituye su síntoma cardinal, b) estertores crepitantes bilaterales a la exploración física; c) imágenes bilaterales y difusas que pueden ser en vidrio despulido, nodulares, reticulonodulares o reticulares en la radiografía de tórax PA; d) alteraciones funcionales de predominio restrictivo en las pruebas de función respiratoria (PFR), disminución de la difusión de monóxido de carbono ( $D_{LCO}$ ) y diversos grados de hipoxemia ( $PaO_2$ ) en reposo y ejercicio. Con estas bases se puede realizar el diagnóstico de NID. Su presentación clínica puede ser en forma aguda, subaguda y crónica (13,14,15)

En la valoración inicial de las NID los datos clínicos, radiológicos y funcionales son útiles para determinar la cronicidad y severidad del proceso pulmonar, sin embargo, generalmente no permiten establecer el diagnóstico preciso de que NID se trata, ni tampoco conocer el proceso morfológico inflamatorio y/o fibrótico que predomina, así como el daño vascular existente.

Las PFR en la NID son importantes para establecer el diagnóstico inicial y para el monitoreo del curso de la enfermedad en el seguimiento y respuesta terapéutica. Así por ejemplo, Raghu y cols (14) encontraron que la disminución progresiva de la  $D_{LCO}$  esta asociada con aumento de la mortalidad, mientras que un incremento o estabilidad de la  $D_{LCO}$  fue un factor predictor de mayor supervivencia. No obstante, para establecer el diagnóstico definitivo en muchas ocasiones es necesaria la biopsia pulmonar que puede hacerse a cielo abierto o por videotoracoscopia. La biopsia permite además determinar el grado de inflamación o de fibrosis y desempeña un papel en la planificación del tratamiento.

En la búsqueda de la historia natural de las NID, los estudios son de difícil interpretación, la mayoría son de centros de tercer nivel en donde los pacientes son enviados con una patología seleccionada. En el Reino Unido cerca de un 50% de los pacientes mueren sin haber visto a un neumólogo (16) La introducción reciente de la biopsia pulmonar realizada por videotoracoscopia ha reducido la morbilidad y ha permitido obtener mejores muestras de tejido pulmonar, así como realizar este procedimiento en pacientes de edad avanzada o con enfermedad terminal. Con esto se tiene un mejor conocimiento de la evolución histológica de estos casos

Algunas de las NID, en particular la neumonía intersticial usual (fibrosis pulmonar idiopática) tienen un pobre pronóstico, progresando y ocasionando la muerte en pocos años. Otras evolucionan mejor y un porcentaje variable curan o mejoran (17) Algunos estudios sugieren que el pronóstico de las NID es pobre y similar a la supervivencia de algún tumor sólido de un órgano, con solo un 50% de supervivencia a 4 años sin tratamiento (18,19) Los factores que determinan el pronóstico no se conocen bien, sin embargo, uno de los más importantes es el grado morfológico de fibrosis en el momento del diagnóstico.

## II.- Hipertensión arterial pulmonar en las neumopatías intersticiales difusas.

Las NID como otras enfermedades pulmonares crónicas pueden cursar con hipertensión arterial pulmonar (HAP) y cor pulmonale (CP), ambas relacionadas con una mayor mortalidad (20) La frecuencia de HAP no ha sido establecida en estas entidades, sin embargo, con la información disponible al momento se sabe que la prevalencia de HAP en las NID varía de acuerdo al tipo de la misma, su cronicidad y severidad. De esta manera cuando la fibrosis pulmonar intersticial cubre la mayoría de las áreas del pulmón, la HAP y el CP están siempre presentes. Lupi y cols (21), en una serie de 23 pacientes con neumopatía intersticial demostraron HAP en el 90%, muy similar a lo reportado en la literatura En términos generales más del 80% de los pacientes con NID con anomalías en la función respiratoria caracterizados por un decremento de más del 50% de la capacidad vital (VC), una capacidad pulmonar total (TLC) de cerca del 60% y una  $D_{LCO}$  disminuida más del 40% del predicho pueden presentar hipertensión arterial en el circuito menor.

De acuerdo con el estudio de Lupi y cols (21), durante los periodos de estabilidad de las NID, se pueden encontrar valores de presión media de la arterial pulmonar (PMAP) del orden de  $36 \pm 12$  mmHg, con resistencias vasculares pulmonares (Rp) de  $531 \pm 324$  d.s  $cm^{-5}$  e índices cardíacos (IC)  $4.15 \pm 1.4$  l/min/m<sup>2</sup> Estos hallazgos indican que aunque la poscarga del ventrículo derecho (VD) está aumentada en el reposo, el IC se encuentra normal; Otros estudios (22) han demostrado que en el ejercicio aumenta la presión de la arteria pulmonar pero no existe un incremento significativo del IC; estos hallazgos hemodinámicos sugieren una cierta adaptabilidad del ventrículo derecho a un incremento de la poscarga, pero con una respuesta anormal del lecho vascular pulmonar a un incremento en las demandas tisulares de oxígeno.

Entre los factores activos que participan en el origen de la HAP en las NID se ha sugerido la participación de un aumento del gradiente alvéolo arterial de oxígeno (A-a O<sub>2</sub>) con diferentes grados de hipoxemia y de hipocapnia; en general se considera que la hipoxemia en el reposo se debe a alteraciones de la relación ventilación/perfusión (V/Q); con el ejercicio la hipoxemia puede ocurrir o

## **Epoprostenol**

Es un metabolito del ácido araquidónico producido por las células endoteliales que se conoce también como prostaciclina ( $PGI_2$ ) (30,31) Entre sus funciones destaca el ser un inhibidor de la agregación de plaquetas, la cual se relaciona con la elevación del adenosín monofosfato cíclico (AMP). La acción en la administración intravenosa, es a dosis-respuesta por arriba de 2 nanogramos/kg/ min.

El efecto del epoprostenol sobre las plaquetas desaparece generalmente después de los 30 minutos de discontinuar la infusión. No es un anticoagulante convencional y solo se utiliza como un vasodilatador pulmonar

El epoprostenol en sangre es rápidamente hidrolizado, con una vida media de 6 minutos. A diferencia de muchas otras prostaglandinas, no se metaboliza en su paso por la circulación pulmonar, por lo que sus efectos vasodilatadores son pulmonares y sistémicos. Su uso ha sido aprobado por la "US Food and Drug Administration" en los Estados Unidos, para la infusión continua intravenosa en forma crónica de pacientes con hipertensión arterial pulmonar primaria (HAP-P) (32).

## **Efectos adversos**

La dosis puede ser limitada por diferentes efectos colaterales tales como náusea, vómito, cefalea, hipotensión, eritema facial, dolor torácico, ansiedad, vértigo, bradicardia, disnea, dolor abdominal, dolor musculoesquelético y taquicardia. Su principal efecto cardiovascular es la hipotensión arterial sistémica, la que desaparece a los 30 minutos después de suspender la administración intravenosa (32).



### **Implicaciones terapéuticas del epoprostenol**

La prostaciclina intravenosa causa vasodilatación pulmonar en animales en donde el tono vascular pulmonar se encuentra aumentado por hipoxia (33,34) o por la infusión de ADP (35) En otros reportes, se ha sugerido que la prostaciclina reduce la resistencia vascular pulmonar en pacientes con persistencia de la circulación fetal (36) y en pacientes con HAP-P (37,38,39). Asimismo, la prostaciclina endógena puede ser responsable de la reducción en el tono vascular pulmonar producido por hidralazina (40)

En los pacientes con HAP-P además de la reducción del flujo sanguíneo pulmonar se produce disminución de la agregación plaquetaria. El epoprostenol se ha utilizado también en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en el reto agudo, en donde no se ha observado respuesta favorable a su administración (41,42) En un estudio reciente (43) se utilizó prostaciclina intravenosa e inhalada en pacientes con fibrosis pulmonar de varias etiologías, donde se concluye que las prostaglandinas inhaladas pueden mejorar la calidad de vida en pacientes con cor pulmonale.

## **JUSTIFICACION**

El reto agudo del epoprostenol en pacientes con HAP-P, sirve para predecir la respuesta clínica en su uso a largo plazo, particularmente en etapas tempranas de la enfermedad (44,45). Sin embargo, en las formas más severas de hipertensión arterial pulmonar esta hipótesis no se aplica, porque en pacientes que no respondieron al reto agudo si existió una respuesta en la administración a largo plazo de PGI<sub>2</sub> (46,47)

La utilidad del epoprostenol en enfermedades pulmonares crónicas tales como las NID, no se ha valorado clínicamente en grupos grandes de pacientes. Dado que el pronóstico de las NID depende en parte de pruebas que son invasivas como la biopsia pulmonar, se requieren estudios que permitan inferir esta información como el cateterismo cardiaco derecho. El uso del epoprostenol como vasodilatador en su forma aguda es seguro y puede predecir la misma respuesta que otros medicamentos utilizados con el mismo fin.

En el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER), el Servicio Clínico 1, se dedica al estudio de pacientes con NID. El desarrollo del presente protocolo pretendió comparar la utilidad del epoprostenol como vasodilatador pulmonar agudo en pacientes con hipertensión arterial pulmonar secundaria a neumopatía intersticial difusa; Asimismo, se intentó correlacionar los cambios hemodinámicos con pruebas de función respiratoria y con la biopsia pulmonar, para establecer factores de predicción en morbilidad / mortalidad de acuerdo a la respuesta que existió con el vasodilatador.

## **HIPOTESIS**

Los pacientes con neumopatía intersticial difusa que cursan con hipertensión arterial pulmonar secundaria y que tienen respuesta al epoprostenol como vasodilatador pulmonar son los que presentan mejores factores pronósticos, incluyendo una biopsia pulmonar con predominio inflamatorio y escasa fibrosis.

## **PACIENTES Y METODOS.**

### **Diseño:**

Estudio transversal y seguimiento de cohorte a una fracción del grupo

Estudio de cohorte para los pacientes que se estudiaron y siguieron por un año, y un componente transversal para los que no completaron el año de seguimiento en febrero del 2000.

Los pacientes se seleccionaron en el área de hospitalización, en un periodo comprendido de marzo 1998 a febrero del 2000. Todos los enfermos incluidos en este protocolo cumplieron los criterios clínicos, radiológicos y funcionales de NID de acuerdo a los parámetros seguidos por el Servicio Clínico #1 del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. El protocolo se sometió a revisión y fue aceptado por el comité Científico y de Etica del INER, **referencia C10.98**

A los pacientes se les invitó a participar en el protocolo y se les explicó en detalle todos los procedimientos médicos y quirúrgicos, después de lo cual emitieron su aprobación con la firma de la carta de consentimiento.

Se les aplicó un cuestionario para problemas respiratorios y cardiovasculares. Posteriormente, de acuerdo a la programación del departamento de hemodinámica se trasladaron a la sala de intervenciones para la realización del cateterismo cardiaco derecho y el reto con el vasodilatador. Después de su recuperación el paciente regresaba a la sala de hospitalización para continuar con sus estudios. Posteriormente de acuerdo a una evaluación cuidadosa por el comité médico-quirúrgico del INER, se consideró la biopsia pulmonar a cielo abierto para confirmar el diagnóstico.

**A los pacientes se les aplicó y realizó:**

**EVALUACION INICIAL (Tiempo 0).** Ingreso a hospitalización.

- **Cuestionario de ATS** (American Thoracic Society) para problemas respiratorios (48) y un cuestionario cardiovascular realizado en el Servicio Clínico 1 del INER; ambos comprenden historia clínica y examen físico completo

- **Laboratorio:** Biometría hemática, electrolitos séricos, química sanguínea, pruebas de función hepática, tiempos de coagulación. Inmunológicos: FR, AAN, antígeno aviario.

- **Pruebas de función respiratoria.** Mecánica para conocer flujos y volúmenes pulmonares. Intercambio gaseoso para analizar mecanismos de hipoxemia en reposo y ejercicio. Difusión de monóxido de carbono para conocer trastornos de la difusión.

- **Radiografía posteroanterior de tórax** para observar las alteraciones de los tejidos blandos y de los óseos, conocer el tamaño de los volúmenes pulmonares, el abombamiento del cono de la arteria pulmonar, imágenes anormales del parénquima pulmonar, y presencia de alteraciones pleurales

- **Electrocardiograma** de superficie de 12 derivaciones para identificar el ritmo y la frecuencia cardíaca, los crecimientos de cavidades derechas (hipertrofias y dilataciones), las sobrecargas sistólicas y diastólicas, los trastornos del ritmo y de la conducción.

- **Ecocardiograma** con doppler en sus tres modalidades pulsado, continuo y color, se calculó la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP).

- **Caminata de 12 minutos** para evaluar la frecuencia cardiaca en reposo y al ejercicio, la saturación en reposo y cada 2 minutos a máximo esfuerzo, la escala de Borg y análoga visual de disnea con valores de 1 a 10 .
  
- **Fibrobroncoscopía con lavado bronquioalveolar** para analizar el perfil inflamatorio del parénquima pulmonar.
  
- **Cateterismo cardiaco derecho** para confirmar presencia o ausencia de hipertensión arterial pulmonar y de acuerdo a esto la aplicación del vasodilatador pulmonar.
  
- **Biopsia pulmonar a cielo abierto** para establecer diagnóstico específico, de acuerdo a las condiciones del paciente y de la aceptación de la misma.
  
- Se llenó la hoja de base de datos diseñada para tal fin.

### **Definición de los criterios de Neumopatía Intersticial Difusa:**

Las bases fundamentales para el diagnóstico de una neumopatía intersticial difusa son:

- 1) disnea de esfuerzo progresiva.
- 2) estertores crepitantes bilaterales.
- 3) imágenes radiológicas en vidrio despolido, nodulares, reticulonodulares, o reticulares, bilaterales y difusas.
- 3) alteraciones funcionales respiratorias predominantemente de tipo restrictivo, con hipoxemia de reposo que tiende a exacerbarse en el ejercicio, o normoxemia en reposo con hipoxemia durante el ejercicio.

Se excluyeron las NID secundarias a procesos infecciosos: virus, bacterias, hongos, etc, y las debidas a procesos neoplásicos primarios o secundarios de pulmón

El diagnóstico etiológico se estableció con la biopsia pulmonar en la mayoría de los casos.

### **Definición de los criterios de Pruebas de Función Respiratoria :**

En este estudio se analizaron flujos y volúmenes pulmonares, difusión de monóxido de carbono, así como el intercambio gaseoso en reposo y ejercicio.

Los valores fueron estandarizados de acuerdo a la edad, sexo, peso, talla y la superficie corporal (49-53). Los resultados de las PFR fueron reportados como porcentajes del valor normal predicho, de acuerdo a Weng y Cherniak.

### **Volúmenes y flujos pulmonares.**

Variables analizadas: TLC%, TLC<sub>ml</sub>, RV%, RV<sub>ml</sub>, FVC %, FVC<sub>ml</sub>, FEV<sub>1</sub>%, FEV<sub>1ml</sub>, Relación FEV<sub>1</sub>/FVC. Las PFR se realizaron con el paciente en posición sedente con un equipo computarizado Jaeger de pletismografía corporal completo para volúmenes y flujos pulmonares así como D<sub>LCO</sub>, modelo MasterLab.

### **Intercambio gaseoso.**

VARIABLES ESTUDIADAS:  $PaO_2R$ ,  $PaO_2E$ ,  $PaCO_2R$ ,  $PaCO_2E$ . Las muestras fueron analizadas con un equipo de análisis de gases en sangre, modelo Pony P-2110549, AC-DC adaptor cosmed.

### **Prueba de difusión de monóxido de carbono ( $D_{LCO}$ ).**

La capacidad de difusión se define como la velocidad de transferencia de un gas desde el espacio alveolar al interior del capilar pulmonar dividida por la diferencia de presiones de dicho gas en ambos compartimentos. El CO se utiliza porque las mediciones son más fáciles que el caso del oxígeno.

VARIABLE ANALIZADA:  $D_{LCO}/VA$  (difusión de monóxido de carbono ajustado por la ventilación alveolar). Se determinó en una simple respiración, con un equipo para  $D_{LCO}$ , modelo Masterlab.

### **Definición de los criterios Radiológicos:**

VARIABLES ANALIZADAS: imágenes en el parénquima pulmonar del tipo de vidrio despulido, nodulares, reticulonodulares y reticulares. El estudio se realizó con el paciente en posición ortostática, en proyección posteroanterior (PA) con un equipo Siemens polyphos 50, mesa siemens multix cp.

### **Definición de los criterios Electrocardiográficos:**

El electrocardiograma de superficie de 12 derivaciones se realizó a una velocidad de 25 mm/seg y con una amplitud  $1mm = 1mV$ .

VARIABLES ANALIZADAS: ritmo, frecuencia por minuto, determinación del eje eléctrico, medición del intervalo QT, crecimientos de cavidades derechas (hipertrofia y dilatación), sobrecargas sistólicas y diastólicas, trastornos del ritmo y de la conducción. El estudio se realizó con el paciente en posición de decúbito supino con un equipo Hewlet Packard modelo M1771A.

### **Definición de los criterios Ecocardiográficos:**

Se realizó un ecocardiograma transtorácico para obtener imágenes bidimensionales, modo M y doppler en sus tres modalidades (pulsado, continuo y color) en cortes paraesternales (eje largo y corto) y apicales de 4 y 5 cámaras conforme a los estándares establecidos por la Asociación Americana de Ecocardiografía.

Variables analizadas: con doppler pulsado, continuo y color se calculó la presión sistólica de la arteria pulmonar con un equipo Toshiba modelo Sonolayer SSH-140A.

### **Definición de los criterios de Caminata 12 minutos:**

Variables analizadas: SaO<sub>2</sub> 0, SaO<sub>2</sub> 12, FC<sub>0</sub>, FC<sub>12</sub>, escala de Borg, distancia total, números de detenciones. El estudio se realizó usando un oxímetro Palco Labs customer service 1-800-346-4488.

### **Definición de los criterios de Fibrobroncoscopía (FBC) con lavado bronquioalveolar (LBA):**

El LBA se realizó para conocer la celularidad de la vía aérea inferior que nos puede servir de indicador de la actividad inflamatoria, para la investigación de los mecanismos patogénicos y ocasionalmente para propósitos diagnósticos (54-57).

Variables analizadas: porcentaje de macrófagos, linfocitos, neutrófilos, y eosinófilos.

Técnica de FBC: bajo anestesia local de naso y orofaringe, se procedió a introducir por vía nasal un fibrobroncoscopio Olympus type 20D de 5.8 mm con canal de 2.8 mm, para realizar LBA con 300 ml. de solución salina estéril repartida en 6 alícuotas de 50 ml.



**Definición de los criterios de cateterismo cardiaco derecho:**

Los pacientes para el cateterismo se consideraron en condición clínica estable, definido esto como la ausencia de infección u otra condición respiratoria aguda (por ejemplo tromboembolia pulmonar aguda) en los 3 meses previos.

Se consideraron las siguientes contraindicaciones para realizar el cateterismo cardiaco derecho: pacientes con alguna coagulopatía de base, alargamientos de los tiempos de coagulación (TP, TTP), plaquetas menores de 10,000, infección o quemadura del sitio de la entrada del catéter, sospecha o lesión de las venas de acceso o de la vena cava inferior.

Todos los pacientes antes del estudio, de acuerdo a su estado clínico, se encontraban recibiendo terapia convencional como broncodilatadores, diuréticos y suplementos de oxígeno. Para evitar el efecto vasodilatador de los broncodilatadores estos se suspendieron 12 horas antes del estudio hemodinámico. Ninguno de los pacientes recibió esteroides previos o durante la aplicación del medicamento. El oxígeno por puntas nasales fue suspendido de seis a ocho horas previas al estudio y después de administrarlo en el orden cronológico en que se desarrolló el protocolo, se continuó su uso en todo el cateterismo cardiaco. Ninguno de los pacientes había tenido una evaluación hemodinámica previa.

**Técnica del cateterismo cardiaco derecho.**

Previa asepsia y antisepsia de la región inguinal derecha, mediante técnica de Seldinger, se colocaron introductores arteriales 6-8 Frs. en vena femoral derecha y se monitorizó la presión sistémica en arteria femoral derecha con yelco número 16. En el introductor 8 Fr se colocó catéter de termodilusión 7 Fr y en el introductor 8 Fr. catéter NIH ó Rodríguez Alvarez.

El perfil hemodinámico con termodilusión se efectuó previa gasometría arterial y del tronco de la arteria pulmonar, además de registro de presiones de aurícula derecha (AD), arteria pulmonar (AP), presión capilar pulmonar (PCP), arteria femoral y frecuencia cardíaca (FC). El cálculo del perfil hemodinámico se realizó por cuadruplicado con la inyección de 10 ml de solución fisiológica 0 a 3° C. Estos parámetros se determinaron en reposo, con la administración de oxígeno suplementario, a la administración del epoprostenol y finalmente después de suspender el vasodilatador. Los intervalos en cada medición se efectuaron en periodos de 30 minutos.

VARIABLES ANALIZADAS, INTERCAMBIO GASEOSO. Arterial PO<sub>2</sub>, PCO<sub>2</sub>, Sat; venosa PO<sub>2</sub>, PCO<sub>2</sub>, Sat. Hemodinámicos: FC, AD, VDS, VDD<sub>1</sub>, VDD<sub>2</sub>, PSAP, PDAP, PMAP, PCP, GC, IC, PSS, PDS, PMS, PdAP- PCP, Qs/Qt, RPT, RAP, Rs, Rp, Rp/Rs, SvO<sub>2</sub>, SaO<sub>2</sub>, ITDV, ITVI.

### **Administración Oxígeno.**

Después de obtener las mediciones hemodinámicas de reposo, se aplicó el oxígeno suplementario por puntas nasales; se consideró el tiempo necesario para alcanzar una saturación de 95% en la oximetría de pulso; posteriormente continuó su aplicación a flujos continuos de 2-3 litros por minuto durante todo el procedimiento

### **Administración Epoprostenol.**

Después de obtener las mediciones basales y con la administración de oxígeno, se aplicó el epoprostenol por vía periférica cuando se consideró la presencia de HAP (PMAP  $\geq$  20 mmHg, en reposo). La administración del epoprostenol fue en dosis creciente de: 2.5, 5, 7.5 y 10 ng/kg/min, con intervalos de 30 minutos en cada una de las dosis. La PMAP y la presión sistémica arterial fueron monitorizadas en forma continua, excepto durante la recolección de los gases sanguíneos. El gasto cardíaco fue medido en forma consecutiva. La dosis máxima del epoprostenol que se utilizó fue de 10 ng/kg/min. Se suspendió la administración cuando en forma temprana se observó una disminución en más

del 30% de la presión arterial sistémica, si la frecuencia cardiaca mostró un incremento mayor del 50% comparado con el reposo o si se presentó los efectos colaterales en un incremento de dosis. Después de la última dosis del epoprostenol se esperó un intervalo de 30 minutos para una nueva determinación de los parámetros mencionados y dar por concluido el procedimiento.

En base a la respuesta hemodinámica del protocolo de vasodilatación aguda, los pacientes con NID y HAP se separaron en dos grupos: los respondedores y los no respondedores.

El estudio se realizó en la sala de hemodinamia con un equipo Siemens Hicor, Polígrafo Record, Inyector Angiomat 6000.

#### **Definición de los criterios para el diagnóstico y severidad de Hipertensión Arterial Pulmonar:**

Se consideró la presencia de HAP cuando el cateter de Swan ganz colocado en la arteria pulmonar derecha determinó una presión media  $\geq 20$  mmHg basal. Los grados de HAP se consideraron los siguientes:

- leve 20-35 mmHg.
- moderada 36 -45 mmHg.
- severa > 46 mmHg.

#### **Definición del criterio para una respuesta aguda favorable a un vasodilatador:**

Disminución significativa en la presión media de la arteria pulmonar (PMAP) ó en el índice de resistencia vascular pulmonar (IRVP) > 20% del valor basal.

### **Definición de criterios para una Biopsia pulmonar a cielo abierto:**

En los casos en los que se consideró su realización y con aceptación del paciente, se llevó a cabo una semana después del cateterismo cardiaco derecho, obteniéndose tejido de la llingula o del lóbulo inferior izquierdo.

Variables analizadas: porcentaje de inflamación, porcentaje de fibrosis, porcentaje de extensión de la lesión y grado de lesión: leve, moderado o severa.

El paciente se envió al servicio de cirugía en donde se realizó la biopsia pulmonar a cielo abierto. El tejido pulmonar fue analizado por un patólogo del servicio de morfología

### **Diagnóstico.**

Se tomó en cuenta el diagnóstico final dado por el consenso de la clínica de neumopatías intersticiales en base a la biopsia pulmonar o en su ausencia, a los criterios clínicos y de gabinete.

### **Tratamiento.**

Todos los pacientes fueron incorporados a uno de los siguientes esquemas de tratamiento, administrados en forma aleatoria: a) beclometasona + colchicina; b) beclometasona + colchicina + pentoxifilina; c) beclometasona + colchicina + captopril; además de un programa estándar de rehabilitación pulmonar y la administración de oxígeno suplementario a 2 litros por minuto a flujo continuo las 24 horas.

### **EVALUACION DEL SEGUIMIENTO.** Consulta Externa.

Las evaluaciones fueron cada 3 meses:

- **Radiografía de tórax PA** para valorar la estabilización, mejoramiento o deterioro de las imágenes del parénquima pulmonar. El estudio se realizó con el paciente en posición ortostática en proyección posteroanterior (PA), con un equipo siemens polyphos 50, mesa siemens multix cp.

- **Pruebas de función respiratoria** con pletismografía corporal, para valorar flujos y volúmenes pulmonares. Variables analizadas: TLC%, TLC<sub>ml</sub>, RV%, RV<sub>ml</sub>, FVC %, FVC<sub>ml</sub>, FEV<sub>1</sub>%, FEV<sub>1ml</sub>, Relación FEV<sub>1</sub>/FVC. Las PFR se realizaron con el paciente en posición sedente, con un equipo computarizado Jaeger de pletismografía corporal completo para volúmenes y flujos pulmonares así como D<sub>LCO</sub>, modelo MasterLab.

- **Intercambio gaseoso** en reposo y ejercicio. Variables analizadas: PaO<sub>2</sub>R, PaO<sub>2</sub>E, PaCO<sub>2</sub>R, PaCO<sub>2</sub>E. Las muestras fueron analizadas con un equipo de análisis de gases en sangre modelo Pony, P-2110549, AC-DC adaptor cosmed.

- **Prueba de difusión de monóxido de carbono (D<sub>LCO</sub>)** para valorar la difusión. Variable analizada: D<sub>LCO</sub>/VA (difusión de monóxido de carbono ajustado por la ventilación alveolar). Se utilizó un equipo computarizado para D<sub>LCO</sub>, modelo Masterlab.

- **Caminata de 12 minutos**, para valorar la frecuencia cardíaca inicial y final a los 12 minutos, saturación en reposo y cada 2 minutos o máximo esfuerzo, escala de Borg y análoga visual de disnea con valores de 1 al 10. Variables analizadas. SaO<sub>2 0</sub>, SaO<sub>2 12</sub>, FC<sub>0</sub>, FC<sub>12</sub>, escala de Borg, distancia total, números de detenciones. El estudio se realizó con un equipo oxímetro Palco Labs customer service 1-800-346-4488

**A las dos visitas consecutivas, sobre un periodo de 3 a 6 meses, se determinó (58):**

### **MEJORIA.**

Definido por dos o más de las siguientes anotaciones:

- 1) Disminución de los síntomas, específicamente de la disnea y la tos
- 2) Disminución de las anomalías del parénquima pulmonar en una radiografía o tomografía axial computada de tórax.
- 3) Pruebas funcionales respiratorias con dos o más de lo siguiente:
  - TLC ó FVC con un incremento  $> 10\%$  ó 200 ml de cambio.
  - $D_{LCO}$  un incremento del 15%.
  - Saturación de  $O_2$  con normalización o incremento ( $> 4\%$ ) ó  $PaO_2$  ( $> 4$  mmHg), durante una prueba de ejercicio.

### **ESTABILIDAD.**

Definido por dos o más de las siguientes anotaciones:

- 1) TLC ó FVC  $\leq 10\%$  ó  $< 200$  ml de cambio.
- 2)  $D_{LCO} < 15\%$  ó  $< 3$  ml/mín/mmHg de cambio.
- 3) Saturación de  $O_2$  sin cambios (incremento  $< 4\%$ ) ó una  $PaO_2$  (incremento  $< 4$  mmHg), durante una prueba de ejercicio.

### **DETERIORO.**

Después de 6 meses de seguimiento:

- 1) Incremento en los síntomas, especialmente en la disnea y la tos.
- 2) Incremento en las opacidades de la radiografía de tórax, especialmente desarrollo de panalización o datos de hipertensión arterial pulmonar.
- 3) Fisiología, dos o más de lo siguiente:
  - TLC ó FVC con una disminución  $> 10\%$  ó  $> 200$  ml.
  - $D_{LCO}$  una disminución  $> 15\%$ .
  - Saturación de  $O_2$  disminución  $> 4\%$  en el reposo, durante una prueba de ejercicio.

### **CRITERIOS DE INCLUSION.**

- Cumplir con los criterios clínicos, radiológicos y funcionales de NID.
- Pacientes con HAP y reto con prostaglandina.
- Pacientes que aceptaron ingresar al protocolo de estudio y firmaron la carta de consentimiento.

### **CRITERIOS DE EXCLUSION.**

- Pacientes con trastornos intrínsecos de la coagulación
- Pacientes con NID de causa infecciosa
- Pacientes con NID de causa neoplásica
- Pacientes con agudización por infección de vías aéreas superiores o inferiores
- Pacientes con tromboembolia pulmonar aguda o crónica.
- Pacientes que no aceptaron ingresar a el estudio
- Pacientes con cardiopatías determinadas por ecocardiograma o métodos clínicos, diferentes al cor pulmonale.
- Pacientes con PMS > 110mmHg, al momento del cateterismo.

### **Número de enfermos:**

La determinación del tamaño de la muestra se hizo con base en el estudio longitudinal. La respuesta fue deterioro o no deterioro, el equivalente a la exposición fue la respuesta al epoprostenol o no respuesta. Con un valor alfa de 0.05, una potencia del estudio del 80%, una relación de respondedores al epoprostenol a no respondedores de 1 a 1 y esperando un porcentaje de deterioro en los respondedores al epoprostenol del 20% se hicieron los siguientes cálculos.

Riesgo relativo	N total
3	54
<b>3.5</b>	<b>36</b>
4	26
4.5	18

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

### Estudio transversal

De acuerdo a la distribución de la población en estudio y el comportamiento de cada una de las variables analizadas se consideró la aplicación de estadística descriptiva paramétrica: promedio y desviación estándar; y estadística descriptiva no paramétrica: medianas, mínimo-máximo, intervalos de confianza del 95%. Para valorar la comparación o la asociación de las variables de ambos grupos se utilizó: prueba de Mann-Whitney, prueba de rangos señalados de Wilcoxon,  $\chi^2$ , prueba exacta de Fisher. Se buscó correlación entre la presión media de la arteria pulmonar y las medidas de función respiratoria, así como con el porcentaje de inflamación y fibrosis de la biopsia pulmonar, con índices de correlación de Spearman y de acuerdo a su significancia con un análisis de regresión lineal. Para el análisis del cateterismo cardiaco se utilizó un modelo de regresión lineal para muestras repetidas.

### Estudio longitudinal

La evolución de los pacientes se dividió en aquellos que mejoraron o siguieron igual y los que se deterioraron al final del seguimiento. Se utilizó una  $\chi^2$  para valorar la asociación.



## RESULTADOS

Se evaluó a 28 pacientes con NID en estado estable, en un periodo comprendido de marzo 1998 a febrero del 2000. El diagnóstico de NID se estableció de acuerdo a los criterios determinados.

De estos 28 enfermos, en 20 (71.4%) se evidenció la presencia de HAP y de éstos, un paciente se excluyó por encontrarse una presión media sistémica (PMS) mayor de 110 mmHg al momento del cateterismo. Ocho de los pacientes con NID (28.5%) no presentaron HAP.

Las características sociodemográficas y clínicas del grupo en estudio se resumen en la tabla 1.

Aunque no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas entre los enfermos que presentaban HAP en comparación con aquellos que no la habían desarrollado al momento del diagnóstico, se puede observar que los pacientes con HAP eran mayores en promedio de una década (quinta versus cuarta década de la vida), y mostraban un mayor tiempo de evolución de los síntomas antes del diagnóstico.

En ambos grupos se observó un predominio del sexo femenino, y no hubo diferencias en relación con la residencia o tipo de labores. Asimismo, no se observaron diferencias en los antecedentes de exposición a humo de leña, tabaquismo o proteínas aviares.

Los síntomas y signos se anotan en la tabla 2. Como era de esperarse, todos los pacientes mostraron disnea de algún grado y prácticamente todos, tos y estertores crepitantes bilaterales y difusos, en general de predominio basal. Aproximadamente el 20% presentaba hipocratismo digital al momento del diagnóstico.

### ***Pruebas de función respiratoria.***

Los resultados se resumen en la tabla 3. No se observaron diferencias significativas entre los pacientes con o sin HAP. En términos generales, los enfermos mostraron un trastorno de predominio restrictivo, con disminución de la capacidad pulmonar total y vital forzada, y una relación FEV<sub>1</sub>/CVF > del 70%. Sin embargo, es importante señalar que aproximadamente el 25-30% de los enfermos presentaban la mecánica pulmonar conservada en ambos grupos. En relación con el intercambio gaseoso, los pacientes mostraron hipoxemia de reposo que empeoraba con el ejercicio, sin retención de CO<sub>2</sub> y disminución de la difusión del CO.

### ***Radiología.***

Los principales hallazgos radiológicos se enlistan en la tabla 4. En la mitad de los pacientes sin HAP la imagen predominante fue la reticulonodular, mientras que en los pacientes con HAP se observaron indistintamente imágenes nodulares, reticulonodulares o de franco predominio reticular.

### ***Manifestaciones cardiovasculares.***

Tres de los pacientes con HAP presentaban el antecedente de hipertensión arterial sistémica, dos de ellos tratados con calcioantagonistas y el restante con inhibidores de la enzima convertasa de angiotensina.

Los signos y síntomas cardiovasculares se anotan en la tabla 5. En ningún paciente se encontró el antecedente de dolor torácico y en ambos grupos, el signo más frecuente fue el aumento del segundo ruido pulmonar. Ocasionalmente se observó insuficiencia tricuspídea.

Los hallazgos electrocardiográficos se enlistan en la tabla 6. Alrededor de un 20 a 30 % de los pacientes mostraron un electrocardiograma normal. Los pacientes con HAP mostraron con mayor frecuencia trastornos del ritmo, incluyendo trastornos de la conducción, crecimiento de cavidades derechas y sobrecarga sistólica del ventrículo derecho.

A todos los enfermos se les realizó un ecocardiograma, pero en algunos, por mala ventana acústica no se cuantificó la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP). Los hallazgos ecocardiográficos se señalan en la tabla 7. El grado de hipertensión pulmonar para ambos grupos fue de grado ligero y solo en los pacientes con HAP fue también de grado moderado. No existió correlación entre la PSAP del ecocardiograma y la PMAP del cateterismo cardiaco derecho.

#### ***Prueba de esfuerzo (caminata de 12 minutos).***

Los hallazgos se enlistan en la tabla 8. En los pacientes sin HAP se observó una disminución significativa de la saturación de oxígeno después de la caminata de 12 minutos. No hubo un incremento significativo de la frecuencia cardiaca ni de la disnea cuantificada con la escala de Borg. En contraste, los pacientes con NID y HAP mostraron adicionalmente a la desaturación, un aumento significativo de la frecuencia cardiaca y la disnea.

#### ***Lavado bronquioalveolar.***

Los hallazgos se resumen en la tabla 9. El comportamiento del perfil inflamatorio del LBA fue similar en ambos grupos, con aumento en el porcentaje de linfocitos (normal: ~15%) a expensas de una disminución de los macrófagos (normal: ~85%), y cantidades pequeñas de neutrófilos y eosinófilos.

#### ***Cateterismo cardiaco derecho.***

Este estudio se realizó a los 28 pacientes con NID, 8 de los cuales no presentaron hipertensión arterial pulmonar. De los 20 pacientes con HAP en reposo, uno se excluyó por PMS > 110 mm Hg.

El estudio hemodinámico completo, incluyendo la respuesta a oxígeno y prostaglandina, se realizó en estos 19 pacientes con HAP.

## Reposo

Los 19 pacientes con HAP mostraron aumento de la presión media de la arteria pulmonar y de la resistencia arteriolar pulmonar ( $30.4 \pm 7.9$  mmHg, y  $3.2 \pm 1.1$  U/m<sup>2</sup>sc, respectivamente; tabla 10).

La presión capilar pulmonar (PCP) se encontró dentro de límites normales en todos los casos ( $6.5 \pm 3.1$  mmHg); el gradiente o diferencia de presión entre la diastólica pulmonar y la presión capilar pulmonar (PdAP-PCP) fue en promedio de  $11.8 \pm 6.3$  mientras que el índice cardiaco fue  $5.1 \pm 1.6$  L/min/m<sup>2</sup>sc y se encontró aumentado en los pacientes 3, 8 y 11.

Las resistencias sistémicas (Rs) fueron siempre normales ( $13.4 \pm 3.1$  U/m<sup>2</sup>sc), mientras que la relación de la resistencia pulmonar/ resistencia sistémica (Rp/Rs) se encontró aumentada ( $0.29 \pm 0.10$ ) en todos los pacientes; la presión media de la aurícula derecha (PAD) se encontró habitualmente dentro de límites normales ( $3 \pm 2.8$  mmHg) y en 14 enfermos se determinó la presión diastólica final del ventrículo derecho (PDFVD), la cual fue normal ( $2.8 \pm 1.7$  mmHg).

En relación con el intercambio gaseoso, todos los pacientes presentaron hipoxemia ( $46.7 \pm 8$  mmHg) y 7 de ellos (pacientes 1, 3, 5, 7, 9, 12 y 14) tuvieron un incremento en la PaCO<sub>2</sub> (>35 mmHg; tabla 11). El valor de la presión de oxígeno en la sangre venosa mezclada en el nivel del tronco de la arteria pulmonar (PvO<sub>2</sub>) fue  $33.6 \pm 4.4$  mmHg; la saturación arterial de oxígeno (SaO<sub>2</sub>) fue  $82.1 \pm 7.3$  %; la saturación venosa de oxígeno (SvO<sub>2</sub>) fue  $63.7 \pm 8.5$  %; el cortocircuito venoarterial (Qs/Qt) mostró valores de  $44.2 \pm 14.9$

## Respuesta al oxígeno.

El uso de suplemento de oxígeno no provocó un cambio significativo en la PMAP y la PCP ( $28.6 \pm 7$  versus  $30.4 \pm 7.9$  y  $6.6 \pm 4.1$  versus  $6.5 \pm 3.1$  mmHg, respectivamente). Lo mismo ocurrió con la Rp y la Rs ( $3.5 \pm 1.6$  versus  $3.2 \pm 1.1$ , y  $15.7 \pm 4.3$  versus  $13.4 \pm 3.1$  U/m<sup>2</sup>sc, respectivamente; tabla 12).

Con el uso de oxígeno se apreció una disminución significativa del índice cardiaco ( $4 \pm 1.1$  versus  $5.1 \pm 1.6$  L/min/m<sup>2</sup>sc,  $p < 0.001$ ), con mayor efecto en los pacientes 3, 8 y 11. Junto con el índice cardiaco se observó también una disminución significativa de la frecuencia cardiaca (tabla 12).

En todos los pacientes se incrementó la PaO<sub>2</sub> ( $74.3 \pm 10.1$  versus  $46.7 \pm 8$  mmHg;  $p < 0.001$ ), y en los pacientes 1, 7, 10, y 12 el uso del oxígeno provocó un incremento de la PaCO<sub>2</sub>; por otro lado, la PvO<sub>2</sub> mostró un incremento a  $39.7 \pm 2.9$  versus  $33.6 \pm 4.4$  mmHg ( $p < 0.001$ ; tabla 13), la SaO<sub>2</sub> a  $94.6 \pm 1.6$  versus  $82.1 \pm 7.3$  % ( $p < 0.001$ ) y la SvO<sub>2</sub> a  $71.7 \pm 7$  versus  $63.7 \pm 8.5$  %, ( $p < 0.001$ ). El cortocircuito venoarterial (Qs/Qt) disminuyó a  $20.3 \pm 6.6$  versus  $44.2 \pm 14.9$  ( $p < 0.001$ ).

### **Respuesta a prostaglandina.**

Solo en 16 de los 19 pacientes se alcanzó la dosis de 10ng/kg/min; en tres enfermos el medicamento se suspendió por la aparición de efectos colaterales (2 por rubicundez y cefalea, 1 por bradicardia sinusal).

La presión media de la arteria pulmonar (PMAP) y la resistencia arteriolar pulmonar (Rp) disminuyeron significativamente ( $24.6 \pm 4.6$  versus  $28.6 \pm 7$  mmHg, y  $2.4 \pm .85$  versus  $3.5 \pm 1.6$  U/m<sup>2</sup>sc, respectivamente,  $p < 0.001$ ; tabla 14) No se observaron cambios en la PCP. El índice cardiaco se incrementó a  $4.8 \pm 1$  en comparación con  $4 \pm 1.1$  L/min/m<sup>2</sup>sc, ( $p < 0.05$ ) mientras que las resistencias sistémicas disminuyeron ( $10.6 \pm 2.3$  versus  $15.7 \pm 4.3$  U/m<sup>2</sup>sc,  $p < 0.001$ ) en todos los pacientes. La frecuencia cardiaca se incrementó a  $84.3 \pm 14.2$  versus  $73.3 \pm 16.7$  lat/min ( $p < 0.001$ ).

A pesar de que la respuesta a prostaglandina se evaluó con el uso adicional de oxígeno, se observó una disminución significativa de la PaO<sub>2</sub> que alcanzó niveles de  $61.6 \pm 6.7$  versus  $74.3 \pm 10.1$  mmHg, ( $p < 0.001$ ); asimismo, la SaO<sub>2</sub> disminuyó  $91.3 \pm 2.3$  versus  $94.6 \pm 1.6$  %, ( $p < 0.001$ ); por el contrario, como puede apreciarse en la tabla 15, la PaCO<sub>2</sub> mejoró en los pacientes 1, 7, 10 y

12, y no se observaron cambios en la  $PvO_2$  ( $40.5 \pm 3.2$  versus  $39.7 \pm 2.9$  mmHg) ni en la  $SvO_2$  ( $75.3 \pm 4.4$  versus  $71.7 \pm 7$  %); La presencia de hipoxemia se relacionó con un aumento en el cortocircuito venoarterial ( $Qs/Qt$ )  $36.8 \pm 7.8$  versus  $20.3 \pm 6.6$ , ( $p < 0.05$ ).

Durante todo el procedimiento se observó una disminución gradual de la PMAP y el IRVP (figuras 1 y 2, respectivamente); el IC aumentó progresivamente (figura 3) y la  $PaO_2$  mostró un aumento significativo a la administración del oxígeno, con descenso a la administración de la prostaglandina aunque sin llegar a valores de reposo (figura 4). En el análisis se encontró una diferencia estadísticamente significativa en cada una de las variables mencionadas cuando se aplicó oxígeno + prostaglandina a los 10 ng/kg/min ( $p < 0.001$ ).

### **Respuesta al reto agudo.**

De acuerdo con los criterios de respuesta hemodinámica, se consideraron a 18 (94%) pacientes como respondedores y solamente 1 (6%) como no respondedor.

La correlación entre la PMAP y el porcentaje de fibrosis (figura 5), así como la PMAP con el porcentaje de inflamación (figura 6), no fue significativa. Por el contrario, se encontró una correlación negativa significativa entre la PMAP y la  $PaO_2$  con un coeficiente de regresión lineal de  $-0.652$  (figura 7); de la misma manera, existió una correlación negativa y significativa entre la PMAP y la  $SatO_2$  con un coeficiente de regresión lineal de  $-0.808$  (figura 8).

### **Efectos adversos.**

En nueve pacientes se presentaron efectos adversos a la administración del epoprostenol que consistieron en cefalea, rubor, náusea, palpitaciones, acúfenos y fosfénos, bradicardia.

### ***Estudio morfológico y diagnóstico final.***

La biopsia pulmonar a cielo abierto se realizó en 6 de los 8 pacientes (75%) sin HAP y en 16 de aquellos que presentaban HAP (84.2%). Los resultados correspondientes a la extensión y severidad de las lesiones, así como el porcentaje de inflamación y fibrosis de las mismas se muestran en la tabla 16. Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en relación con los grados de alveolitis versus fibrosis. Así, los pulmones de los pacientes sin HAP mostraban un claro predominio de las lesiones inflamatorias, mientras que aquellos que presentaban HAP tenían un incremento significativo de las lesiones fibróticas. La extensión y severidad de las lesiones fueron similares en ambos grupos.

Los diagnósticos finales se correlacionaron con estas observaciones histopatológicas. En este contexto, el 79% de los enfermos con HAP presentó fibrosis pulmonar idiopática (prototipo de enfermedad fibrosante con moderada inflamación), mientras que este diagnóstico se confirmó solo en el 37.5% de los pacientes sin HAP (tabla 17).

### ***Tratamiento y seguimiento.***

Los esquemas terapéuticos fueron similares en los dos grupos de enfermos (tabla 18). En términos generales, alrededor del 75% de ellos recibió beclometasona inhalada y colchicina.

Durante este estudio, todos los pacientes fueron evaluados en la consulta externa a diferentes tiempos según se resume en la tabla 19. Como solamente la mitad de los enfermos alcanzó a ser valorado a los 12 meses, a continuación se describe la respuesta a 6 meses de seguimiento (tablas 20 y 21).

De los pacientes sin HAP, uno se perdió después de la evaluación en el tiempo cero y otro falleció a los 6 meses de neumonía de focos múltiples. De los 6 restantes, 4 pacientes mejoraron y dos empeoraron (tabla 20).

En relación a los pacientes con HAP, 3 pacientes se perdieron en los primeros 3 meses y dos fallecieron en el tiempo cero (tromboembolia pulmonar) y a los 9 meses (neumonía de focos múltiples) respectivamente. De los restantes 15

## DISCUSION

Las neumopatías intersticiales difusas agrupan a un heterogéneo conjunto de padecimientos respiratorios de etiología diversa, cuyo común denominador es la presencia de inflamación intersticial e intraalveolar que compromete de manera difusa al parénquima pulmonar. Este proceso se acompaña de depósito excesivo de moléculas de tejido conjuntivo, en especial colágenas. Así, las estructuras que conforman normalmente la matriz intersticial son reemplazadas por tejido fibrótico, lo que se traduce en graves alteraciones de la función mecánica y del intercambio gaseoso pulmonar. Las alteraciones tanto estructurales como funcionales que ocurren en esta entidad forman el escenario para el desarrollo de HAP y cor pulmonale, que aparecen tarde o temprano y complican el curso de estos pacientes de manera inevitable (20).

En este estudio evaluamos la respuesta hemodinámica en un grupo de pacientes con NID que presentaban grados variables de inflamación y fibrosis. De estos, aproximadamente el 70% presentaban HAP al momento de su ingreso.

De manera interesante, no se encontraron diferencias entre los enfermos con o sin HAP en lo que respecta a antecedentes de exposición, tiempo de evolución antes de ser atendidos en el INER, cuadro clínico, y alteraciones funcionales respiratorias tanto de mecánica como de intercambio gaseoso. Asimismo, las alteraciones radiológicas eran similares. En términos generales y como era esperable de acuerdo con la patología en estudio, el síntoma que predominó en todos nuestros enfermos fue la disnea, y el signo los estertores crepitantes difusos. Las pruebas de función respiratoria se caracterizaron por un patrón restrictivo y en el intercambio gaseoso, hipoxemia en reposo que empeoraba con el ejercicio; los mecanismos responsables de la insuficiencia respiratoria en reposo fueron las alteraciones de la ventilación-perfusión (V/Q) mientras que en el ejercicio se agregan los trastornos de la difusión. En radiología las diferentes imágenes que se observaron corresponden a la diversidad de los tipos de NID en estudio.



En las manifestaciones cardiovasculares, tampoco se encontraron diferencias entre ambos grupos, y es importante señalar que en ningún paciente se demostró afección del ventrículo izquierdo desde el punto de vista clínico, electrocardiográfico y ecocardiográfico, lo que descarta su participación en la génesis de la hipertensión arterial pulmonar.

De manera interesante, el 75% de los pacientes que de acuerdo con los parámetros hemodinámicos no tenían HAP, presentaban a la auscultación reforzamiento del 2° ruido pulmonar, que clínicamente se considera como un signo fuertemente sospechoso de HAP. Este hallazgo sugiere que debemos ser cuidadosos con este signo clínico porque se trata de una medición subjetiva con probable variabilidad intra e interobservador.

La única diferencia significativa que se observó entre los pacientes que presentaban HAP y los que no habían desarrollado este problema fue el grado de inflamación y fibrosis en el análisis histopatológico. En este contexto, los pacientes con hipertensión arterial pulmonar mostraban un aumento importante en el depósito de matriz extracelular, mientras que en los sujetos sin HAP predominaba claramente la alveolitis y los datos de fibrosis eran moderados.

Los porcentajes de fibrosis/inflamación se correlacionaron con los diagnósticos definitivos, aunque no alcanzaron diferencia estadística. Así, el 79% de los enfermos con HAP y alto grado de fibrosis tenían FPI/UIP, mientras que este diagnóstico se encontró solamente en el 37.5% de los enfermos sin HAP. En cambio, los hallazgos celulares en el lavado bronquioalveolar no mostraron correlación con el porcentaje de fibrosis o inflamación presentado en la biopsia pulmonar.

Otra diferencia que se observó en este estudio, aunque no intergrupala la constituyó la respuesta al ejercicio. Mientras los pacientes sin HAP mostraron solamente una caída en la saturación de oxígeno, los enfermos con HAP presentaron adicionalmente un aumento de la disnea, y cambios en la frecuencia cardiaca.

El cateterismo cardiaco derecho es el estándar de oro para demostrar la presencia de HAP y para la administración de vasodilatadores pulmonares, cuya mayor aplicación clínica es en la hipertensión arterial pulmonar primaria (HAP-P). De hecho, de esta experiencia parte el planteamiento de su uso en la hipertensión arterial pulmonar secundaria a diversas neumopatías crónicas obstructivas y restrictivas. Sin embargo, se ha demostrado que en los pacientes con EPOC y cor pulmonale el beneficio de los vasodilatadores es escaso, principalmente cuando se encuentran resistencias fijas (59). Por el contrario la experiencia en la HAP secundaria a NID es escasa y no concluyente.

La HAP en nuestros pacientes se cuantificó de grado ligero a moderado. La valoración del componente precapilar a través del análisis del gradiente PdAP-PCP, que siempre fue mayor de 5, sugiere que la HAP ocurre en la microcirculación pulmonar. Asimismo, el cálculo de la relación entre las resistencias pulmonares y sistémicas mostró la presencia de un daño vascular ligero en la circulación menor. Por otro lado, no hubo participación de la aurícula derecha en la génesis de la HAP y en los pacientes en los que se determinó la presión diastólica final del ventrículo derecho mostró que tampoco se relacionaba con disfunción ventricular derecha.

Se ha sugerido que dentro de los factores que participan en la génesis de la HAP se encuentran la hipoxia alveolar, y en cierto grado, la restricción pulmonar con cambios en la distensibilidad de los vasos alveolares y extralveolares (60). En etapas tempranas de la enfermedad en donde predomina la inflamación sobre la fibrosis, la vasoconstricción hipóxica parece desempeñar un papel importante en la génesis de la HAP (23), y de hecho, se ha reportado que ciertos vasodilatadores usados en forma aguda abren los vasos pulmonares colapsados por la hipoxia (61,62).

En este sentido, en nuestro estudio encontramos una correlación negativa y significativa entre la presión media de la arteria pulmonar y la presión arterial oxígeno, así como con la saturación de oxígeno arterial. Por cada disminución de unidad de la PaO<sub>2</sub> en mmHg, la PMAP se incrementó en 0.652; en el caso de la saturación de oxígeno se observó que por cada disminución en una unidad del

porcentaje de la  $\text{SatO}_2$  incrementa la PMAP en 0.808

La hipoxia alveolar crónica participa en la génesis de la HAP de dos formas: la primera es la remodelación de la circulación pulmonar en el segmento precapilar denominada "neomuscularización, donde la extensión muscular hacia la periferia incrementa la resistencia del segmento vascular (25) La segunda es que durante la exacerbación de la enfermedad, se agrega una vasoconstricción hipóxica aguda que actúa sobre un lecho vascular ya con remodelación. No se conoce el sitio exacto de la acción o el mecanismo (directo o por mediadores) a través del cual la hipoxia aguda ejerce su efecto como vasoconstrictor, aunque la mayoría de los estudios señalan hacia el segmento precapilar arteriolar (25,26)

Sin embargo es conveniente destacar que en nuestro estudio, la administración del oxígeno no disminuyó la resistencia pulmonar, lo que sugeriría que su participación en el componente vasoespástico es mínima. No obstante, con el uso del epoprostenol adicionado al oxígeno se observó una mejoría de los parámetros hemodinámicos; así por ejemplo, la resistencia pulmonar y la PMAP que no se modificaron con la aplicación del oxígeno, mejoraron significativamente con la administración de la prostaglandina. Además se apreció un incremento significativo en el índice cardiaco.

La respuesta de la resistencia vascular pulmonar a la prostaglandina estuvo relacionada con los niveles basales de la PMAP (basal = administración oxígeno). Así, los pacientes con PMAP mas elevada mostraron una mayor disminución de la resistencia pulmonar después de recibir la droga. Resultados similares se han reportado en la hipertensión arterial pulmonar primaria y secundaria a EPOC.

Por otro lado, se ha sugerido que la respuesta al uso de vasodilatadores disminuye cuando las presiones medias superan los 60 mmHg (63). En nuestro estudio la PMAP promedio fue de  $28.6 \pm 7$  mmHg, siendo el valor más elevado de 45 mmHg; estos niveles son claramente más bajos que los reportados en los pacientes que no responden a vasodilatadores. Cuando en estos enfermos existe un grado de lesiones vasculares de leve a moderado y con predominio de la inflamación sobre la fibrosis, el componente vasoespástico es el principal

responsable de los niveles de la PMAP. Similares resultados se han descrito en los pacientes con HAP-P que no se encuentran en estadios avanzados de la enfermedad y muestran menor grado de lesión de los vasos, que son los que presentan PMAP < 60 mmHg y responden al tratamiento con vasodilatadores.

Dos efectos desfavorables se observaron con el uso de la prostaglandina. Uno de ellos se relacionó con el intercambio gaseoso (disminución de la PaO<sub>2</sub>) el cual podría ser el resultado de un aumento en los cortocircuitos pulmonares, esto es, presencia de mayor circulación pulmonar por el efecto vasodilatador de la prostaglandina, sin cambios en la ventilación alveolar.

Por otro lado, el epoprostenol provocó una disminución de la resistencia sistémica, el cual es consistente con el efecto vascular descrito para esta droga. Sin embargo ninguno de nuestros pacientes presentó hipotensión arterial sistémica grave.

Nuestro estudio provee evidencia de que la prostaglandina produce un efecto vasodilatador pulmonar en el reto agudo en pacientes con NID y HAP, lo que sugiere que la vasoconstricción pulmonar puede ser reversible. En este estudio no podemos diferenciar si la vasodilatación pulmonar fue por efecto directo del medicamento en las pequeñas arterias pulmonares, o por efecto secundario debido al incremento en el gasto cardíaco, o por el mejoramiento de la función ventricular derecha o a la suma de todos estos factores.

De acuerdo con los criterios establecidos en este estudio para considerar a los pacientes con HAP como respondedores o no respondedores, observamos una respuesta positiva al oxígeno mas prostaglandina en el 94% de ellos.

En este contexto, podemos sugerir que el uso de la prostaglandina puede ser efectiva como vasodilatador pulmonar en la mayoría de los pacientes con NID e hipertensión arterial pulmonar pero con efectos colaterales que es necesario vigilar. Aunque su uso crónico en las NID es todavía desconocido nuestros resultados sugieren que podrían explorarse como terapia adjunta al tratamiento de base de estos padecimientos. Sin embargo los efectos deletéreos de este medicamento en el intercambio gaseoso y la presión arterial sistémica deben ser monitorizados en su uso a largo plazo.

## CONCLUSIONES.

- La mayoría de los pacientes con neumopatía intersticial difusa cursan con hipertensión arterial pulmonar de leve a moderada, la cual muestra una correlación negativa con la presión y saturación arterial de oxígeno.
- La presencia de hipertensión arterial pulmonar no se correlacionó con el grado de fibrosis reportado en el estudio histopatológico.
- La administración de oxígeno no mejoró significativamente las alteraciones hemodinámicas,
- La utilización de prostaglandina y oxígeno produjo una mejoría notable de los parámetros hemodinámicos, pero con deterioro del intercambio gaseoso.
- La hipertensión arterial pulmonar fue independiente del estado final de evaluación del paciente.

TABLAS.

Tabla 1. Características de los pacientes con NID

	Sin HAP			Con HAP		
	promedio ± DE (N = 8)	med min-max	IC 95%	promedio ± DE (N = 19)	med min-max	IC 95%
Edad años	43.2 ± 17.6	44 22-70	28.5-57.9	55.6 ± 12.4	57 17-69	49.6-61.3
Sexo	2			8		
masculino %						
femenino %	6			11		
Evolución meses	13 ± 11.7	8 1-31	3.1- 22.8	44 ± 60.6	24 4- 228	14.7-73.2
Peso kg	61.2 ± 10.8	58 46-77	52.2-70.3	63.7 ± 11.4	66 39-92	58.2- 69.2
Talla cms	155.6 ± 6.9	154 146-170	149- 161	155.0 ± 6.8	154 145-165	151- 158
SC m2	1.5 ± .18	1.5 1.3- 1.8	1.4- 1.7	1.6 ± .17	1.5 1.2- 1.9	1.5- 1.6
Tabaquismo paquete/año	3 1.6 ± .52	2 1-2	1.1- 2	7 1.6 ± .5	2 1-2	1.3- 1.8
laboratorio						
Hb gr%	15.1 ± 2.3	14.2 13-19.6	13.1-17	16.1 ± 1.7	16.1 11-19	15.3- 17
Htco mm%	45.3 ± 7.5	41.6 39.8-61	39-51.5	47.8 ± 5.7	47.7 31.5-57	45-50
Plaquetas %	252 ± 73	252 143-338	191-313	235 ± 76	211 144-418	198-271
Ag aviario presencia	1			6		

Sc, superficie corporal; Hb, hemoglobina; Htco, hematocrito.

\* Prueba U de Mann-Whitney, NS.

**Tabla 3. Hallazgos pruebas de función respiratoria, pacientes con NID**

	Sin HAP			Con HAP		
	promedio $\pm$ DE (N = 8)	med min-max	IC 95%	promedio $\pm$ DE (N = 19)	med min-max	IC 95%
TLC, %	69.2 $\pm$ 21	67 41-97	51.6- 86.8	69.5 $\pm$ 16.9	69 41- 106	61.1- 77.9
RV, %	102.7 $\pm$ 40.7	102 58- 164	68.6-136.8	89.9 $\pm$ 33.7	86 35-167	73.1 – 106.7
FVC, %	61 $\pm$ 21.5	56 30-95	42.9- 79	69.3 $\pm$ 20.5	67 29 - 109	59.4 – 79.2
FEV <sub>1</sub> , %	61 $\pm$ 18.8	59 30-88	45.2- 76.7	76 $\pm$ 21.9	78 33- 114	65.4-86.5
PaO <sub>2</sub> , mmHg	55.9 $\pm$ 5.8	57 46.8-63	51-60.8	52.4 $\pm$ 8.8	50 38.6-75	48.2- 56.7
PaCO <sub>2</sub> , mmHg	30.9 $\pm$ 3	30 27.6- 35.3	28.3- 33.4	35.2 $\pm$ 4.2	35 29- 45	33.1- 37.3
D <sub>LCO</sub> , %	69.8 $\pm$ 14.3	69 48- 94	56.5 – 83.1	68.6 $\pm$ 31.2	62 30- 155	52- 85.3

TLC, capacidad pulmonar total; RV, volumen residual; FVC, capacidad vital forzada; FEV<sub>1</sub>, flujo espiratorio forzado en el primer segundo, PaO<sub>2</sub>, presión arterial oxígeno basal; PaCO<sub>2</sub>, presión arterial dióxido carbono basal, D<sub>LCO</sub>, difusión monóxido carbono

\* Prueba U de Mann-Whitney, NS.

**Tabla 4. Hallazgos radiológicos, pacientes NID.**

	Sin HAP (N = 8)	Con HAP (N = 19)
<b>Imágenes</b>		
- vidrio despulido	2	1
- nodular	1	6
- retículonodular	4	6
- reticular	1	6

\* Prueba  $X^2$ , NS.

**Tabla 5. Manifestaciones cardiovasculares, pacientes con NID.**

	Sin HAP (N = 8)	Con HAP (N = 19)
<b>síntomas</b>		
dolor torácico		
sugestivo de pericarditis	0	0
sugestivo isquemia miocárdica	0	0
<b>signos</b>		
segundo ruido pulmonar aumentado	6	19
insuficiencia tricuspídea, presencia	2	4

\* Prueba exacta Fisher, NS.



**Tabla 7. HAP medición PSAP por ecocardiografía, pacientes con NID.**

	Sin HAP			Con HAP		
	promedio ± DE (N = 3)	med min-max	IC 95%	promedio ± DE (N = 11)	med min-máx	IC 95%
PSAP	37 ± 6.2	39 30-42	21.4-52.5	44 ± 10.8	43 30-61	36.8-51.3

PSAP, presión sistólica de la arteria pulmonar.

\* Prueba U de Mann-Whitney, NS.

**Tabla 8. Caminata 12 minutos, pacientes con NID.**

	Sin HAP			Con HAP		
	promedio ± DE (N = 8)	med min-max	IC 95%	promedio ± DE (N = 19)	med min-max	IC 95%
FC <sub>0</sub>	106.8 ± 14.3	104.5 88-131	94.8-118.8	88.1 ± 19.2 *	85 59-112	78 8-97.3
FC <sub>12</sub>	123.5 ± 24.5	127.5 67-152	102 9-144	125.4 ± 16.7 *	131 84-143	117.4- 133.5
SaO <sub>2 0</sub>	86.1 ± 4.7 *	86 81-94	82.1- 90	84.9 ± 6.1 *	84 75-95	81.9- 87.9
SaO <sub>2 12</sub>	71.1 ± 8.5 *	73 59-86	64- 78.2	68.1 ± 5.3 *	69 58-78	65.5-70.6
Borg <sub>0</sub>	2 ± 1.6	2 0-4	.66-3.3	1.9 ± 1.9 *	2 0- 6	1 – 2.8
Borg <sub>12</sub>	3.8 ± 1.2	4 2- 6	2.8 – 4.9	4 1 ± 1.8 *	4 1- 8	3.2- 5

FC<sub>0</sub>, frecuencia cardiaca basal; FC<sub>12</sub>, frecuencia cardiaca al minuto 12; SaO<sub>2 0</sub>, saturación oxígeno basal; SaO<sub>2 12</sub> saturación oxígeno al minuto 12; Borg<sub>0</sub>, disnea basal; Borg<sub>12</sub> disnea a los 12 minutos.

\* Prueba rangos señalados de Wilcoxon, p < 0.05. Prueba U de Mann – Whitney, NS.

**Tabla 10. Datos hemodinámicos obtenidos en reposo, (19 pacientes).**

Paciente	FC Lat/min	VO <sub>2</sub> ml/min	PMAP mmHg	PCP mmHg	IC L/min/m <sup>2</sup> sc	Rp U/m <sup>2</sup> sc	Rs U/m <sup>2</sup> sc	ITVD Kg/min/m <sup>2</sup> sc
1	59	428	45	6	4.3	5.2	12.9	.1
2	78	277	33	7	5.1	3.9	13	.93
3	74	430	23	9	7.7	1.1	8.34	1.4
4	93	383	21	4	5.2	1.6	9.8	.79
5	63	230	27	9	3.4	3.6	18.6	.77
6	105	359	40	2	4.4	5.1	14.8	.6
7	74	275	51	9	4.8	5.4	10.9	.93
8	115	481	27	10	8.8	3	18	1.1
9	88	83	27	8	4.7	2.5	14.3	.77
10	45	320	30	8	3.8	3.2	13.6	1.2
11	92	597	38	0	8.9	3.5	8.8	1.3
12	56	266	26	9	3.2	2.9	15.4	.83
13	84	422	24	3	5.9	2.1	10.9	1
14	80	238	33	9	5.4	2.9	11.21	.97
15	113	353	24	11	3.3	2.2	18.3	.41
16	83	353	26	5	4.2	3.6	12.9	.73
17	88	295	25	8	5.5	2.1	15	.89
18	56	310	28	4	4.4	4.1	16.7	1.1
19	93	333	30.	3	5.4	3.4	11.6	.83
Promedio	81 ±	338 ±	30.4 ±	6.5 ±	5.1 ±	3.2 ±	13.4 ±	.93 ±
±	19.3	109.7	7.9	3.1	1.6	1.1	3.1	25
DE								

FC, frecuencia cardiaca; VO<sub>2</sub>, consumo oxígeno total; PMAP, presión media de arteria pulmonar; PCP, presión capilar pulmonar; IC, índice cardiaco; Rp, resistencia arteriolar pulmonar; Rs, resistencia sistémica; ITVD, índice trabajo ventrículo derecho.

**Tabla 11. Parámetros del intercambio gaseoso en reposo, (19 pacientes).**

Paciente	PaO <sub>2</sub> , mmHg	PaCO <sub>2</sub> , mmHg	PvO <sub>2</sub> , mmHg	SaO <sub>2</sub> , %	SvO <sub>2</sub> , %	Ph arterial
1	35	41	26	69	47	7.4
2	47	35	34	83	64	7.4
3	45	37	34	81	64	7.3
4	53	30	37	88	71	7.3
5	46	38	32	82	61	7.3
6	43	29	31	82	62	7.4
7	37	36	31	70	57	7.3
8	46	31	34	84	68	7.3
9	53	36	46	89	82	7.4
10	51	34	36	86	68	7.4
11	31	35	26	64	44	7.4
12	57	36	38	89	70	7.4
13	44	32	31	80	60	7.4
14	44	36	35	80	67	7.4
15	67	32	34	92	65	7.4
16	46	29	33	85	65	7.3
17	50	31	36	86	68	7.4
18	43	27	30	82	58	7.4
19	51	33	35	88	71	7.3
Promedio ±	46.7 ±	33.5 ±	33.6 ±	82.1 ±	63.7 ±	7.36 ±
DE	8	3.5	4.4	7.3	8.5	.04

PaO<sub>2</sub>, presión arterial oxígeno; PaCO<sub>2</sub>, presión arterial dióxido carbono;  
 PvO<sub>2</sub> presión venosa oxígeno; SaO<sub>2</sub>, saturación arterial oxígeno; SvO<sub>2</sub>, saturación  
 venosa oxígeno.

**Tabla 12. Datos hemodinámicos obtenidos con oxígeno, ( 19 pacientes).**

Paciente	FC Lat/min	VO <sub>2</sub> ml/min	PMAP mmHg	PCP mmHg	IC L/min/m <sup>2</sup> sc	Rp U/m <sup>2</sup> sc	Rs U/m <sup>2</sup> sc	ITVD Kg/min/m <sup>2</sup> sc
1	50	505	40	6	4.2	4.5	13.9	1.2
2	63	289	45	2	4.3	7.5	15.9	.99
3	61	436	24	5	6.8	1.7	7.6	1.6
4	82	436	20	5	4.3	1.7	11.3	.74
5	57	216	22	3	2.8	4.5	23	.7
6	93	303	29	1	3.5	4.5	17.7	.53
7	68	686	42	5	3.2	7.2	17.4	.77
8	103	402	29	12	6.5	1.4	8.3	.9
9	82	290	22	8	4.5	1.9	14.2	.79
10	48	364	31	15	3.2	2.7	15.6	.97
11	72	283	32	8	4.4	3.5	13.2	.87
12	55	248	25	10	2.4	3.6	22.4	.61
13	84	246	24	3	3.2	4	20.1	.54
14	72	247	31	9	4.6	3.1	13.3	.9
15	107	298	23	3	2.8	3.9	20.9	.38
16	78	294	23	5	3.6	2.7	15.2	.67
17	79	310	26	11	4.8	2.1	15.9	.95
18	60	225	29	13	4	2.9	20.1	.97
19	80	231	27	2	4.7	3.6	11.9	.83
Promedio ±	73.3 ±	332 ±	28.6 ±	6.6 ±	4 ±	3.5 ±	15.7 ±	0.83 ±
DE	16.7	117	7	4.1	1.1	1.6	4.3	0.27

FC, frecuencia cardiaca; VO<sub>2</sub>, consumo oxígeno total; PMAP, presión media de arteria pulmonar, PCP, presión capilar pulmonar; IC, índice cardiaco; Rp, resistencia arteriolar pulmonar; Rs, resistencia sistémica; ITVD, índice trabajo ventrículo derecho.

Tabla 13. Parámetros del intercambio gaseoso con oxígeno, (19 pacientes).

Paciente	PaO <sub>2</sub> , mmHg	PaCO <sub>2</sub> , mmHg	PvO <sub>2</sub> , mmHg	SaO <sub>2</sub> , %	SvO <sub>2</sub> , %	Ph arterial
1	72	45	38	94	68	7.3
2	77	35	39	95	72	7.3
3	72	37	41	94	75	7.3
4	102	31	41	98	75	7.3
5	91	38	41	97	74	7.4
6	81	29	39	97	76	7.4
7	77	42	46	95	76	7.4
8	67	33	40	94	76	7.3
9	64	33	34	93	67	7.3
10	68	37	38	93	69	7.3
11	70	36	41	94	75	7.4
12	68	39	37	93	69	7.4
13	63	32	38	93	72	7.4
14	78	31	45	95	79	7.4
15	75	23	36	96	70	7.3
16	79	26	43	96	77	7.4
17	82	32	41	96	75	7.3
18	62	32	39	92	73	7.3
19	65	28	39	94	75	7.4
Promedio ±	74.3 ±	33.6 ±	39.7 ±	94.6 ±	71.7 ±	7.34 ±
DE	10.1	5.4	2.9	1.6	7	.05

PaO<sub>2</sub>, presión arterial oxígeno; PaCO<sub>2</sub>, presión arterial dióxido carbono;  
 PvO<sub>2</sub> presión venosa oxígeno; SaO<sub>2</sub>, saturación arterial oxígeno; SvO<sub>2</sub>, saturación  
 venosa oxígeno.

**Tabla 14. Datos hemodinámicos obtenidos a los 10 ng de epoprostenol, (16 pacientes).**

Paciente	FC Lat/min	VO <sub>2</sub> ml/min	PMAP mmHg	PCP mmHg	IC L/min/m <sup>2</sup> sc	Rp U/ m <sup>2</sup> sc	Rs U/ m <sup>2</sup> sc	ITVD Kg/min/ m <sup>2</sup> sc
1	55	702	27	8	6.4	1.8	6.7	1.6
2	88	292	26	0	5.6	3.5	10	92
3	80	347	20	3	5.7	1.8	7.1	1
4								
5								
6	103	239	25	2	4.2	3.1	11.5	57
7	72	155	30	10	3.5	3.6	14.5	69
8	105	184	20	6	4.5	1.7	8.5	61
9	95	275	20	9	6	1.1	8.7	90
10	61	246	26	9	3.7	2.5	9.5	87
11	92	241	30	5	4.8	3.4	12.6	.74
12	74	277	23	9	4.2	1.9	11.7	82
13	80	244	25	5	3.7	3.2	12.1	67
14	88	302	35	11	6.9	2.3	7.8	1.1
15	103	325	20	4	4.1	2.1	12.7	.57
16	83	275	18	6	4.7	1.4	10.8	8
17	86	249	22	10	4.5	1.8	14	74
18								
19	85	260	28	3	4.7	3.6	11.1	.79
Promedio	84.3 ±	288.3 ±	24.6 ±	6.25 ±	4.8 ±	2.4 ±	10.6 ±	84 ±
± DE	14.2	120	4.6	3.3	1	85	2.3	25

FC, frecuencia cardiaca; VO<sub>2</sub>, consumo oxígeno total; PMAP, presión media de arteria pulmonar; PCP, presión capilar pulmonar, IC, índice cardiaco; Rp, resistencia arteriolar pulmonar; Rs, resistencia sistémica; ITVD, índice trabajo ventrículo derecho

**Tabla 15. Parámetros del intercambio gaseoso a los 10 ng de epoprostenol, (16 pacientes).**

Paciente	PaO <sub>2</sub> , mmHg	PaCO <sub>2</sub> , mmHg	PvO <sub>2</sub> , mmHg	SaO <sub>2</sub> , %	SvO <sub>2</sub> , %	Ph arterial
1	52	41	35	87	63	7.3
2	68	34	42	94	76	7.4
3	59	36	39	90	73	7.3
4						
5						
6	58	29	40	90	76	7.4
7	58	36	45	90	80	7.4
8	54	32	40	89	77	7.3
9	66	27	38	94	75	7.4
10	61	30	42	91	77	7.3
11	56	36	40	89	74	7.4
12	68	36	43	93	78	7.4
13	53	29	36	89	71	7.4
14	67	33	46	93	80	7.4
15	57	30	36	91	71	7.3
16	65	31	43	93	79	7.4
17	70	28	41	94	76	7.3
18						
19	74	26	43	95	80	7.4
Promedio ±	61.6 ±	32.1 ±	40.5 ±	91.3 ±	75.3 ±	7.36 ±
DE	6.7	4.1	3.2	2.3	4.4	0.5

PaO<sub>2</sub>, presión arterial oxígeno; PaCO<sub>2</sub>, presión arterial dióxido carbono;  
 PvO<sub>2</sub> presión venosa oxígeno; SaO<sub>2</sub>, saturación arterial oxígeno; SvO<sub>2</sub>, saturación venosa oxígeno.

Tabla 16. Biopsia pulmonar cielo abierto, pacientes NID.

	Sin HAP			Con HAP			
	promedio $\pm$ DE (N = 6)	med min-max	IC 95%	promedio $\pm$ DE (N =16)	med min-max	IC 95%	
Inflamación, %	80.8 $\pm$ 15.6	87.5 50-90	64.4-97	47.5 $\pm$ 24.7	*	35 20-95	34.3- 60.6
fibrosis, %	19.1 $\pm$ 15.6	10 10-50	2.7 - 35	52.5 $\pm$ 24.7	*	65 5 - 80	39.5-65.6
extensión, %	68.3 $\pm$ 7.5	70 60-80	60.4-76	80 $\pm$ 14.1		80 60-100	72.4-87.5
lesión moderada	5				10		
severa	1				6		

\* Prueba U de Mann-Whitney,  $p < 0.05$ .



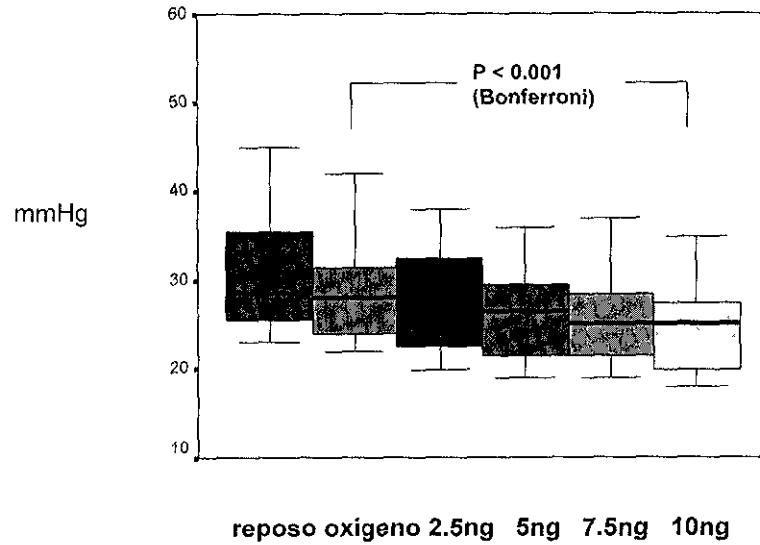
Tabla 21. Seguimiento a 6 meses, pacientes con NID y HAP, (15 pacientes).

Paciente	Disnea	FVC ml%	PaO <sub>2</sub> , mmHg	SatO <sub>2</sub> , %	Estado
01	aumentó	< 440/15	0	> 6	empeoró
02					
03	igual	< 100/5	> 9.2	< 15.6	estable
04	disminuyó	> 1000/28	> 9.3	> 13	mejoró
05	aumentó	> 400/24	> 17.5	> 6	mejoró
06					
07	aumentó	> 280/12	0	> 13.5	mejoró
08	disminuyó	> 700/22	> 19.7	> 43.1	mejoró
09	aumentó	> 200/9	< 2.7	> 6.5	estable
10	aumentó	< 400/12	< 18.2	> 2.8	empeoró
11					
12	aumentó	< 900/33.3	< 16	< 1.3	empeoró
13	igual	< 100/2	< 17	< 2.8	estable
14	igual	< 30/5	0	< 11.5	estable
15	aumentó	< 100/4	0	< 3.8	estable
16					
17	igual	< 500/31.6	> 10.9	< 9.7	empeoró
18	disminuyó	0 /3	0	> 1.3	estable
19	igual	< 300/44.7	0	< 6.2	empeoró

\* Prueba X<sup>2</sup>, NS.

**Figura 1.**

**Presión Media de la Arteria Pulmonar.**

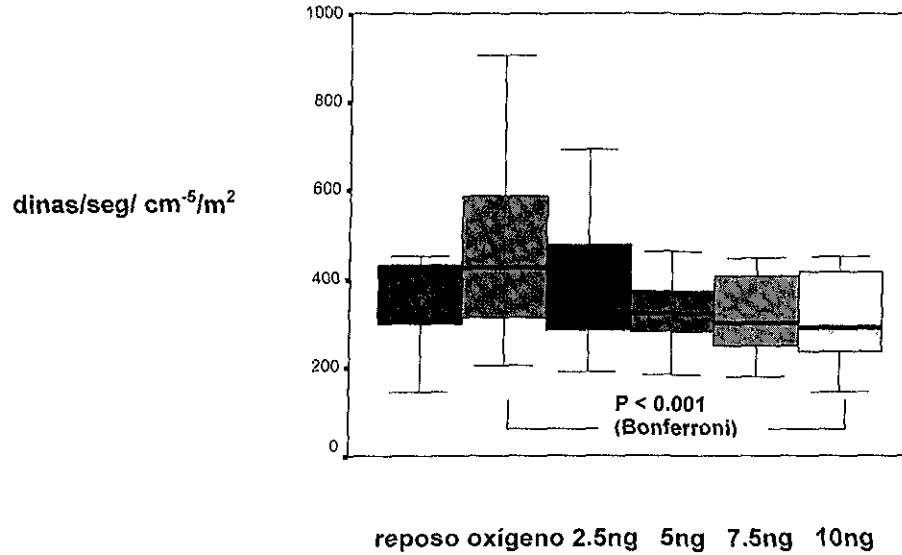


**reposo + oxígeno + epoprostenol**

Manova p < 0.001

Figura 2.

## Indice Resistencia Vascular

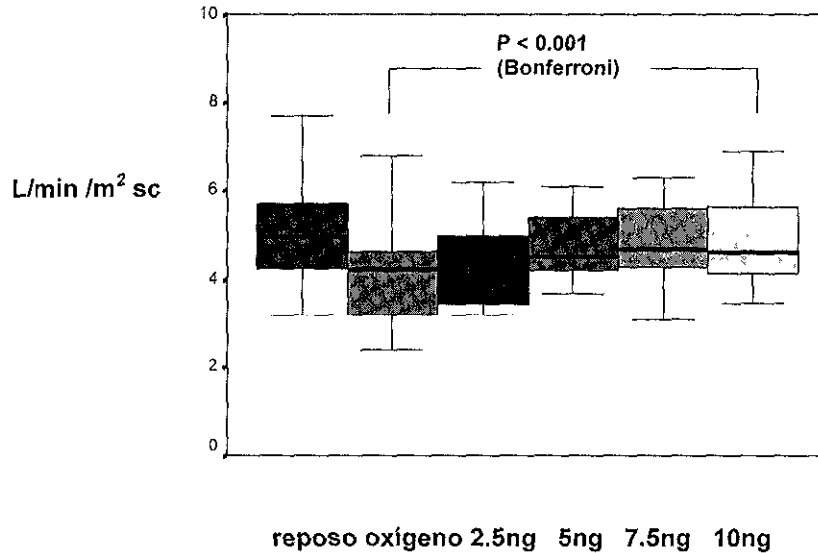


reposo + oxígeno + epoprostenol

Manova p < 0.001

**Figura 3.**

**Indice Cardiaco.**

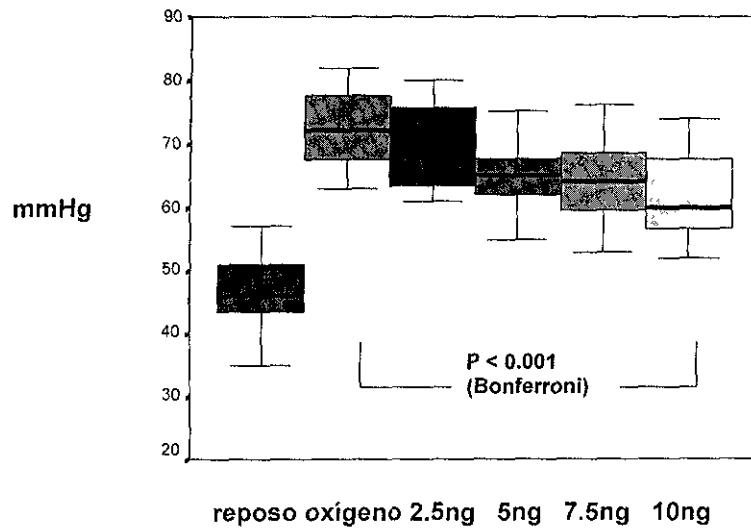


**reposo + oxígeno + epoprostenol**

Manova p < 0.001

Figura 4.

Presión Arterial Oxígeno  
(arteria femoral)



reposito + oxígeno + epoprostenol

Manova  $p < 0.001$

## REFERENCIAS

- 1.- Selman M. Neumopatias intersticiales difusas. Editorial Médica Panamericana, México, 1997.
- 2.- J Meier-Sydow, Steven M, Weiss, R Buhl, M Rust and Ganesh Raghu. Idiopathic pulmonary fibrosis: current clinical concepts and challenges in management. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* January 1994; 15 (1): Pp 77-96.
- 3.- Selman M, Chapela R, Ganesh Raghu. Hipersensitivity pneumonitis: clinical manifestations, pathogenesis, diagnosis and therapeutic strategies. *Seminars in Respiratory Medicine* september 1993; 14 (5): Pp 353-364.
- 4.- Fulmer JD, Roberts WC, Von gal ER and Crystal RG. Small airways in idiopathic pulmonary fibrosis. Comparison of morphologic and physiologic observations. *J Clin Invest* 1977; 60:595.
- 5.- Selman M, Montañó M, Ramos C, Barrios R and Pérez Tamayo R. Experimental pulmonary fibrosis induced by paraquat plus oxygen in rats a morphologic and biochemical sequential study. *Exp Mol Pathol* 1989; 50:147.
- 6.- Collins JF, Orozco CR, McCullough B, Coalson JJ and Johanson WG. Pulmonary fibrosis with small-airway disease: a model in non-human primates. *Exp Lung Resp* 1982; 3:91.
- 7.- Kuhn C III. The cells of the lung and their organelles, in the *Biochemical basis of pulmonary function*, Crystal RG. DE Marcel Decker, New York 1976,1.
- 8.- National Institutes of Health, Division of Lung Diseases, National Heart, Lung and Blood Institute: report on task force on epidemiology of respiratory diseases. Washington DC. U.S. Department of Health and Human Services, 1980. NIH Publication No 81-2019.
- 9.- Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am J Resp Crit Care Med* 1994; 150: 967.
- 10.- LM Tierney MD. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Sem Resp Med* 1991; 12 : 229-237.
- 11.- J Meier-Sydow, SM Weiss, R Buhl et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: current clinical concepts and challenges in management. *Sem Resp Crit Car Med* 1994; 15: 1-36.
- 12.- Tung KT, Wells AU, Rubens MB, Kirk JM, du Bois RM, Hansell DM. Accuracy of the typical computed tomographic appearances of fibrosing alveolitis. *Thorax* 1993; 48: 334-338.
- 13.- G Raghu, MD., R Hert MD. Interstitial lung diseases: genetic predisposition and inherited interstitial lung disease. *Sem Resp Med* 1993; 14: 323-332
- 14.- G Raghu, Interstitial lung disease: A diagnostic approach. *Am J Respir Crit Care Med* 151: 909-914.
- 15.- Panos RJ, King TE Jr. Idiopathic pulmonary fibrosis. In: Lynch JP III. De Remeé RA editors. *Immunologically Mediated Pulmonary Diseases* Philadelphia: Lippincott. 1991: 1-39.

- 16.- Johnston IDA, Gomm SA, Kalra S et al. The management of cryptogenic fibrosing alveolitis in three region of the Unites Kingdom. *Eur Respir J* 1993; 6:891-893.
- 17.- Pérez-Padilla R, Salas J, Chapela R, et al. Mortality in mexican patients with chronic pigeon breeder's lung compared with those with usual interstitial pneumonia. *Am Rev Resp Dis* 1993; 148: 49-53.
- 18.- Stack BHR, Choo-Kang YFJ, Heard BE. The prognosis of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* 1972; 27: 535-542.
- 19.- Turner-Warwick M, Burrows B, Johnson A. Cryptogenic fibrosing alveolitis: clinical, feautres and their influencia in survival. *Thorax* 1980; 35:1171-180
- 20.- Rubin LJ. Pulmonary hypertension secondary to lung disease, in *Pulmonary Hypertension*, Weir, E.K. and Reeves J.T., Eds. Futura, New York, 1984,291.
- 21.- Lupi HE, Vargas J. and Salinas L. La hipertensión arterial pulmonar en los trastornos de la difusión del oxígeno. *Arch Inst cardiol Mex* 1978; 48 : 779.
- 22.- Austrian R, Mc Clement HJ, Renzetti D, Kenneth WD, Riley RL, and Cournaud A. Clinical and physiologic features of some types pf pulmonary disease with impairment of alveolar-capillary diffusion. The syndrome of alveolar-capillary block. *Am J Med* 1951; 11: 667.
- 23.- Lupi HE, Sandoval J, Bialostozky D, Seone M, Martínez ML, Bonetti PF, Reyes P, and Barrios R. Extrinsic allergic alveolitis caused by pigeon breeding at a high altitude (2240 meters). Hemodynamic behavior of pulmonary circulation. *Am Rev Dis* 1981; 124 : 602.
- 24.- Sandoval J, Lupi HE, Gaspar J, Seone M, and Casanova JM. Factores activos y pasivos en la génesis de la hipertensión arterial pulmonar de algunas cardiopatías y neumopatías. *Arch Inst Cardiol Mex* 1981; 51: 67.
- 25.- Reid L. The pulmonary circulation. remodeling in growth and disease. *Am Rev Resp Dis* 1979; 119: 531.
- 26.- Voelkel NF. Mechanism of hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Am Rev Resp Dis* 1986; 133: 1186.
- 27.- Lupi HE, Seone M, and Verdejo J. Hemodynamic effect of hydralazine in interstitial lung disease patients with cor pulmonale. Inmmediate and short-term evaluation at rest and during exercise. *Chest* 1985; 87: 564.
- 28.- Rich S, Martínez J, Lam W, Levy PS, Rosen KM. Reassessment of the effects of vasodilator drugs in primary pulmonary hypertension: guide lines for determining a pulmonary vasodilator response. *Am Heart J.* 1983; 105:119-127.
- 29.- Palevsky HI, Fishman AP. The management of primary pulmonary hypertension. *JAMA.* 1991;265:1014-1020.
- 30.- Moncada S, Gryglewski R, Bunting S, Vane JR. A enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature* 1976; 263: 663.
- 31.- Moncada S, Vane JR. Arachidonic acid metabolites and the interactions between plateles and blood-vessel walls. *N. Engl J Med,* 1979; 300: 1142.
- 32.- The Medical Letter. Epoprostenol for primary pulmonary hypertension. Published by the Medical Letter, Inc February 16, 1996 Vol. 38 (Issue 968),

- 33.- Starling MB, Neutze JM, Elliott RL. Control of elevated pulmonary vascular resistance in neonatal swine with prostacyclin (PGI<sub>2</sub>). *Prostaglandins Med* 1979; 3: 105.
- 34.- Leffler CW, Hessler JR. Pulmonary and systemic vascular effects of exogenous prostaglandin I<sub>2</sub> in fetal lambs. *Eur Pharmacol* 1979; 54: 27.
- 35.- Hyman AL, Kadowitz PJ. Pulmonary vasodilator activity of prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) in the cat. *Circ Res* 1979; 45:404.
- 36.- Lock JE, Olley PM, Coceani F, Swyer PR, Rowe RD. Use of prostacyclin in persistent fetal circulation. *Lancet* 1979; 1: 1343.
- 37.- Watkins WD, Peterson MB, Crone RK, Shannon DC, Levine L. Prostacyclin and prostaglandin E<sub>1</sub> for severe idiopathic pulmonary artery hypertension. *Lancet* 1980; 1: 1083.
- 38.- Lewis J. Rubin, M.D., Bertron M. Groves, M.D., John T. Reeves, M.D., Michael Frosolono, PH.D., Franklin Handel, M.D., and Allen E. Cato, M.D., Prostacyclin-induced acute pulmonary Vasodilation in primary pulmonary hypertension. *Circulation* August 1982, Vol. 66, No. 2:334-337.
- 39.- A. Yazdani Butt, M.D., and Tim Higenbottam, M.D., F.C.C.P. New therapies for primary pulmonary hypertension. *Chest*, February 1994; 105 (2) Supplement: 21S.
- 40.- Rubin LJ, Lazar Jd. Influence of prostaglandin synthesis inhibitors on pulmonary vasodilator effects of hydralazine in dogs with hypoxic pulmonary vasoconstriction. *J. Clin Invest* 1981; 67:193.
- 41.- W. Witzenblum, R. Kessler, M. Oswald, Ph. Fraise. Medical treatment of pulmonary hypertension in chronic lung disease. *Eur Respir J.* 1994; 7: 148-152.
- 42.- Stephen L. Archer, MD, FCCP, Debora Mike, RN, James Crow, MD, Walker Long, MD, and E. Kenneth Weir, MD, FCCP. A placebo-controlled trial of prostacyclin in acute respiratory failure in COPD. *Chest* 1996; 109:750-55.
- 43.- Olschewski H, Ghofrani HA, Walmrath D, Schermuly R, et al. Inhaled prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension secondary to lung fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(2): 600.
- 44.- Reeves JT, Groves B.M, Turkevich D. The case for treatment of selected patients with primary pulmonary hypertension. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134:342-46.
- 45.- Roskovee A, Stardling JR, Shepherd G, MacDermot J, Oakley CM, Dollery CT. Prediction of favourable response to long term vasodilation of pulmonary hypertension by short term administration of epoprostenol (prostacyclin) or nifedipine. *Br. Heart J* 1988; 59:696-705.
- 46.- Butt AY, Higenbottam TW, Cremona G, Takao M, Glanville C, Mc Mahon A. Acute pulmonary vasodilation does not predict successful response to long term vasodilation in severe pulmonary hypertension. *Thorax* 1993;48:465.
- 47.- Higenbottam TW, Wheeldon D, Wells F, Wallwork J. Long term treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin). *Lancet* 1984; 1:1046-47.
- 48.- Ferris BG. Epidemiology standarization project. *Am Rev Respir Dis* 1987; (supl) : 1.



- 49 Pennock BE, Cottrell JJ, Rogers R. Pulmonary fuction testing. What is "normal" Arch Intern Med 1983; 143: 2123.
- 50 Ruiz Arguelles GJ, Sánchez Medal, Luna A, Piedras J, Córdoba M. Red cell indices in normal adults residing at altitudes from sea level to 2670 meters. Am J Hematol 1980; 8 : 265.
- 51 Pérez-Martínez S, Pérez-Padilla R. Valores gasométricos en sujetos sanos reportados en la población mexicana. Revisión y análisis. Rev Invest Clin 1992.
- 52 Mendoza A, Vargas MH, Pérez-Padilla. Valores de gasometría arterial en habitantes sanos de una población a 1489 metros de altitud. Rev Inst Nac Enf Resp Mex 1990; 3(3): 177.
- 53 Tameling GJ, Quanjor Ph, Oxhoj H, et al. European community for coal and steel. Standarization of lung fuction test. Bull Europ Physiopth Resp 1983 (supl 5); 1 : 1.
- 54 Crystal RG, Reynolds HY, Kalica AR. Bronchoalveolar lavage. Report of an international conference. Chest 1986; 9: 12.
- 55 Reynolds HY. Bronchoalveolar lavage. Am Rev Respir Dis 1987; 135: 250.
- 56 Goldstein RA, Rohatgi PK, Bergofsky EH, Block ER. Clinical role of bronchoalveolar lavage in adults with pulmonary disease Am Rev Respir Dis 1990; 142. 481.
- 57 Davis GS. Bronchoalveolar lavage in interstitial lung disease. Sem Respir Crit care Med 1994; 15: 37.
- 58 American Thoracic Society. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Diagnosis and Treatment. International Consensus Statement. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 646.
- 59 Lupi HE, Seoane M, Verdejo J. Hemodynamic effect of hydralazine in advanced, stable chronic obstructive pulmonary disease with cor pulmonale: immedaite and short-term evaluation at rest and during exercise. Chest 1984; 85: 156-163.
- 60 Harvey RM, Enson Y, Ferrer IM. A reconsideration of the origins of pulmonary hypertension.Chest 1971; 59: 82-94.
- 61 Ferre MI, enson Y, Kilcoyne MM, Harvey RM. Effect of isoproterenol on the pulmonary circulation in patients with chronic obstructive lung disease. Circulation 1971; 43: 528-37.
- 62 Simonneau G, Escourrou P, Duroux P, Lockhart A. Inhibition of hypoxic pulmonary vasoconstriccion by nifedipinde. N Engl J Med 1981; 304: 1582-5.
- 63 Lupi HE, Sandoval J, Seoane M, Bialostozky D. The role of hidralazine therapy for pulmonary arterial hypertension of unknown cause. Circulation 1982; 65: 645-50