



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

**SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS**

**CONCORDANCIA DEL ECOCARDIOGRAMA EN EL DIAGNOSTICO DE
HIPERTENSION PULMONAR CON UNA FORMULA QUE ESTIMA LA PRESION
MEDIA DE LA ARTERIA PULMONAR EN PACIENTES CON NEUMONITIS POR
HIPERSENSIBILIDAD**

TESIS

**PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD DE:
NEUMOLOGIA.**

PRESENTA:

DR. CARLOS ENRIQUE MORALES VILLANUEVA.

ASESORES DE TESIS

**DR. JOSE GUILLERMO CARRILLO RODRIGUEZ/ DRA. MAYRA
MEJIA AVILA/ DR. DELFINO ALONSO MARTINEZ**



MEXICO, DISTRITO FEDERAL, AGOSTO 2011.



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

TESIS DE POSTGRADO

**“CONCORDANCIA DEL ECOCARDIOGRAMA EN EL DIAGNOSTICO DE
HIPERTENSION PULMONAR CON UNA FORMULA QUE ESTIMA LA
PRESION MEDIA DE LA ARTERIA PULMONAR EN PACIENTES CON
NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD”.**

FIRMAS DE ACEPTACIÓN

Dr. Jorge Salas Hernández.

Director de Enseñanza
Instituto Nacional de Enfermedades
Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”

Dr. Juan Carlos Vázquez García

Subdirector de Enseñanza
Instituto Nacional de Enfermedades
Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”

Dra. Margarita Fernández Vega.

Jefe del Departamento de Formación
de Posgrado
Instituto Nacional de Enfermedades
Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”

Dr. José Guillermo Carrillo Rodríguez

Médico adscrito al servicio de
enfermedades intersticiales
Instituto Nacional de Enfermedades
Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”

Dra. Mayra Mejía Ávila

Jefe del Servicio de enfermedades
intersticiales
Instituto Nacional de Enfermedades
Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”

Dr. Delfino Alonso Martínez

Médico adscrito al servicio de
enfermedades intersticiales
Instituto Nacional de Enfermedades
Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”

DEDICATORIA

A mi madre por el apoyo y amor invaluable que siempre he recibido. Gracias.

A mi esposa Viviana Morales por apoyarme, quererme, comprenderme incondicionalmente. Gracias por ser el amor de mi vida

A mi hija Karla Alexia, te deseo lo mejor en la vida. Siempre te Amare

A mi abuelita y tíos (as). Les deseo mucha salud y felicidad. Gracias por cuidar de mi siempre.

RESUMEN

INTRODUCCION. La hipertensión arterial pulmonar (HAP) Se define como una presión media de la arteria pulmonar mayor de 25 mmHg, existen múltiples patologías causantes, una de ellas y motivo del estudio es la neumonitis por hipersensibilidad (NH). Una forma aleatoria reciente de estimar la presión media de la arteria pulmonar (PMAP) en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática, es la aplicación de una ecuación generada por regresión lineal que involucra la capacidad vital forzada (CVF), difusión de monóxido de carbono (DLCO), saturación de oxígeno al aire ambiente en reposo (Spo2), la cual es la siguiente.

- $11.9 + 0.272 \times \text{Spo2} + 0.0659 \times (100 - \text{Spo2})^2 + 3.06 \times (\text{porcentaje de predicho FVC} / \text{porcentaje del predicho DLCO})$.

Un resultado final de la ecuación mayor de 25 tiene una sensibilidad de 71 %, especificidad de 81 %, valor predictivo positivo 71, valor predictivo negativo 81 % para el diagnostico de HAP.

Otro procedimiento para estimar la presión sistólica de la arteria pulmonar es por el ecocardiograma, la baja sensibilidad y especificidad en el ecocardiograma se ha observado que es menor particularmente en enfermedades intersticiales pulmonares y no es adecuado para la detección de hipertensión pulmonar leve, sin síntomas. La variabilidad de los resultados de la presión de la arteria pulmonar obtenidos por ecocardiografía son elevados.

JUSTIFICACIÓN. Se requieren otros estudios no invasivos en pacientes con NH que diagnostique HAP, con mayor especificidad y menor variabilidad, como la fórmula predictora de HAP.

OBJETIVOS. Determinar si por medio de la siguiente formula $-11.9 + 0.272 \times \text{Spo2} + 0.0659 \times (100 - \text{Spo2})^2 + 3.06 \times (\% \text{ del predicho FVC} / \% \text{ del predicho DLCO})$, se predice HAP en pacientes con NH comparado con el ecocardiograma.

TIPO DE ESTUDIO. De investigación clínica, observacional, retrospectivo.

MÉTODOS. Revisión de expediente clínico, ecocardiografico, fisiológico de los casos atendidos durante el periodo comprendido entre 01 Enero de 2005 al 31 de julio del 2011, en la clínica de enfermedades intersticiales del INER.

Criterios de inclusión Pacientes con diagnostico de NH realizado por consenso en la clínica de enfermedades intersticiales que contaron con expediente completo.

Criterios de exclusión. Pacientes con otras enfermedades diferentes a NH causantes de HAP.

RESULTADOS. 40 pacientes cumplieron los criterios de inclusión. La edad media de diagnostico de la enfermedad fue de 51 años, desviación estándar (DE) 11.97, 12 (30 %) fueron del sexo masculino, 28 (70 %) del sexo femenino, la evolución clínica predominó la presentación subaguda y crónica con una media de inicio de los síntomas al diagnostico de 24 meses, DE 15 meses. Se confirmó diagnostico por biopsia pulmonar a cielo abierto en 9 (23 %) de los pacientes. Por

ecocardiografía el 80 % de los pacientes presentaron hipertensión pulmonar y por la formula predictora el 82 % ($P < 0.007$). La concordancia obtenida por el valor de Kappa fue de 0.42 ($p = 0.007$). La concordancia observada fue de 82 %, Existe una correlación media por el método de Pearson's en el diagnostico HAP entre la ecocardiografía y la formula predictora, $R = 0.65$ ($P = 0.0001$). Los pacientes que presentaron hipertensión arterial pulmonar por ecocardiograma y formula predictora fue mas frecuente una D_LCO menor de 40 % en el 59 % ($p = 0.63$) y 70 % ($P = 0.001$) de los casos respectivamente. Los pacientes que presentaron una saturación de oxigeno en reposo menor de 90 % presentaron mayor frecuencia de HAP por ecocardiografía y la formula predictora 94 % ($P = 0.01$) y 100 % ($P = 0.0001$) respectivamente. Los pacientes con una presión arterial de oxigeno (PO_2) menor de 50 mmHg tuvieron mas frecuentemente HAP tanto por ecocardiograma como por la formula predictora, 90 % ($p = 0.11$) y 100 % ($p = 0.04$) respectivamente.

CONCLUSIONES. Existe concordancia y correlación de la formula comparada con el ecocardiograma en el diagnostico de HAP. La prueba consideramos que tiene el mismo comportamiento en los pacientes con NH que en los de FPI. Se requieren estudios de validación de la formula con el gold estándar (cateterismo cardiaco) en pacientes con neumonitis por hipersensibilidad.

INDICE

INTRODUCCION	1
HIPOTESIS	3
OBJETIVOS	4
JUSTIFICACIÓN	5
METODOS	6
Criterios de inclusión	6
Criterios de exclusión	6
Análisis estadístico	6
CONSIDERACIONES ETICAS	7
RESULTADOS	8
DISCUSION	10
CONCLUSIONES	12
ANEXOS	13
CUADRO 1	13
CUADRO 2	14
TABLA 1	15
ESQUEMA 1	16
TABLA 2	17
TABLA 3	18
GRAFICA 1	19
TABLA 4	20
TABLA5	21
TABLA 6	22
GRAFICA 2	23
GRAFICA 3	24
GRAFICA 4	25
GRAFICA 5	26
BIBLIOGRAFIA	27

INTRODUCCION

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad que se caracteriza por el aumento progresivo de la resistencia vascular pulmonar (RVP) que conduce a insuficiencia del ventrículo derecho. Se define como una presión media de la arteria pulmonar mayor de 25 mmhg¹. Existen múltiples patologías causantes (Cuadro 1)², una de ellas y motivo del estudio es neumonitis por hipersensibilidad (NH).

La NH es una enfermedad difusa del parénquima pulmonar que se caracteriza por una reacción inmunológica a la inhalación repetida de alérgenos³ (Cuadro 2). El diagnóstico de neumonitis por hipersensibilidad se realiza basado en criterios mayores y menores: criterios mayores son: 1. Síntomas compatibles con neumonitis por hipersensibilidad. 2.- evidencia de exposición a un antígeno, por historia o por detección de anticuerpo en suero y/o líquido de lavado broncoalveolar. 3.- Hallazgos compatibles en radiografía de tórax o tomografía computarizada de alta resolución. 4.- Linfocitosis en el líquido de lavado broncoalveolar. 5.- Hallazgos histológicos pulmonares compatibles (neumonitis por hipersensibilidad). Criterios menores. Estertores bibasales, disminución de difusión de monóxido de carbono (D_LCO), hipoxemia arterial en reposo o durante el ejercicio⁴.

La prevalencia de hipertensión arterial pulmonar (HAP) en la neumonitis por hipersensibilidad no se conoce con precisión, en México existen muy pocos trabajos en relación. Eulo Lupi Herrera y col, estudiaron una serie de 10 pacientes con cateterismo cardiaco con una presión media de la arteria pulmonar de 38 +/- 6⁵. Otras publicaciones son serie de casos de 3 a 5 pacientes, con características similares en pacientes pediátricos^{6,7}.

Métodos diagnósticos de hipertensión arterial pulmonar.

Una forma aleatoria reciente de estimar la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática, es la aplicación de una formula que involucra la capacidad vital forzada (FVC), D_LCO , saturación de oxígeno al aire ambiente (SpO_2) en reposo, la cual es la siguiente^{8,9}.

$$-11.9 + 0.272 \times SpO_2 + 0.0659 \times (100 - SpO_2)^2 + 3.06 \times (\text{porcentaje de predicho FVC} / \text{porcentaje del predicho } D_LCO).$$

El resultado final de la ecuación mayor de 25 tiene una sensibilidad del 71 %, especificidad del 81 %, valor predictivo positivo 71 %, valor predictivo negativo 81 % para el diagnostico de hipertensión arterial pulmonar, con respecto al cateterismo cardiaco (> 25 mmHg).

Otro procedimiento que estima la presión sistólica de la arteria pulmonar es el ecocardiograma, se realiza midiendo la presión sistólica del ventrículo derecho (PSVD), en ausencia de obstrucción del tracto de salida pulmonar; se calcula midiendo la velocidad del flujo regurgitante sistólico tricuspídeo (v) y una estimación de la presión auricular derecha (PAD), aplicadas en la fórmula: $PSVD = 4v^2 + PAD$. La PAD puede tener un valor estándar o un valor estimado según las características de la vena cava inferior o a la distensión venosa yugular. Por ecocardiografía nos basamos en los criterios de hipertensión pulmonar posible y/o probable de acuerdo a las guías clínicas de la Sociedad

Europea de Cardiología y Sociedad Europea Respiratoria para el diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar¹.

Probables:

1.- La Velocidad de regurgitación tricúspide $\leq 2,8$ m/s o presión sistólica en arteria pulmonar ≤ 36 mmHg, pero con variables ecocardiográficas adicionales que parecen indicar una HAP.

2. - Velocidad de regurgitación tricúspide de 2,9-3,4 m/s o presión sistólica AP de 37-50 mmHg con/sin variables ecocardiográficas adicionales que parecen indicar una HAP.

Posibles:

Velocidad de regurgitación tricúspide mayor 3,4 m/s o presión sistólica AP de mayor de 50 mmHg con/sin variables ecocardiográficas adicionales que parecen indicar una HAP.

Las variables ecocardiográficas adicionales que parecen indicar HAP y que pueden ayudar o reforzar la sospecha de forma independiente son: la velocidad de regurgitación tricúspide, un aumento de la velocidad de regurgitación de la válvula pulmonar, aumento de las dimensiones de las cámaras del corazón derecho, la forma y función anormal del tabique interventricular, aumento del grosor de la pared del VD, dilatación de la arteria pulmonar principal, tienden a ocurrir en el curso más tardío de la enfermedad¹⁰.

El flujo regurgitante tricúspideo puede ser visualizado en la mayoría (74%) de los pacientes con HAP¹. A mayor regurgitación tricúspide disminuyen los falsos positivos.

Cateterismo cardíaco. Es el estándar de oro. Idealmente deber ser realizado a todos los pacientes que se diagnostica HAP por métodos no invasivos y hallazgos clínicos, permite excluir hipertensión pulmonar por disfunción diastólica del ventrículo izquierdo (difícil diagnóstico por ecocardiograma), confirmar el diagnóstico, documentar el potencial de disfunción del ventrículo derecho, determinar la gravedad, el pronóstico y la guía de tratamiento inicial. Sin embargo debido a que se requiere alta tecnología, altos costos e involucra mayor riesgo, por ser un método invasivo, no se realiza de manera rutinaria¹.

En nuestro protocolo no se realizó este estudio por lo expuesto anteriormente.

En la tabla 1 se muestra la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo para el diagnóstico de hipertensión pulmonar por ecocardiografía y por la fórmula descrita, comparada contra el cateterismo cardíaco, en pacientes con FPI, el valor de corte de HAP por ecocardiografía fue variable, de 37 mmhg⁹ a mayor de 45 mmhg¹¹ e inclusive otros autores no mencionaron punto de corte¹². De acuerdo a la fórmula predictora de HAP (basada en pruebas de función respiratoria) podemos observar como la especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo es mucho mayor en este grupo en los dos estudios^{8,9}, que los resultados de los estudios del ecocardiograma^{8,12,13}.

La baja sensibilidad y especificidad del ecocardiograma en enfermedades intersticiales pulmonares hace que no sea el estudio adecuado para la detección de hipertensión pulmonar leve, sin síntomas¹⁵. La realización de trabajos como la fórmula predictora de HAP, se basa en la necesidad de contar con otros métodos no invasivos, que involucren menos riesgos que el cateterismo cardíaco, más económicos, accesibles a la población, con mayor sensibilidad, especificidad y menor variabilidad en la determinación de HAP.

HIPÓTESIS

Un resultado final de la formula predictora de HAP mayor de 25, tiene buena concordancia y correlación con una PSAP mayor a 37 mmHg por ecocardiograma, para diagnosticar hipertensión arterial pulmonar en pacientes con neumonitis por hipersensibilidad

OBJETIVO

Estimar la concordancia y correlación de la formula “ **$-11.9 + 0.272 \times \text{Spo2} + 0.0659 \times (100 - \text{Spo2})^2 + 3.06 \times (\text{porcentaje de predicho FVC} / \text{porcentaje de predicho } D_L\text{CO})$** ”, con el ecocardiograma en el diagnóstico de HAP en pacientes con NH.

JUSTIFICACIÓN

La realización de trabajos como la formula predictora de HAP, se basa en la necesidad de contar con otros métodos no invasivos, económicos, accesibles a la población y con menos riesgos que el cateterismo cardiaco y que de manera sencilla pueda predecir HAP, para seleccionar mejor a los pacientes que requieran cateterismo cardíaco. El modelo de la formula predictora de HAP, se realizó en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática, por lo que se pretende utilizar la misma fórmula pero en pacientes con neumonitis por hipersensibilidad

MÉTODOS

Estudio de investigación clínica, observacional, retrospectivo, transversal.

Se seleccionaron cuarenta pacientes de una cohorte de 138, los cuales cumplieron con los criterios de inclusión establecidos y registrados en la clínica de enfermedades intersticiales de enero del 2005 a junio 2011, con diagnóstico por consenso de NH del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Se realizó la revisión del expediente clínico, ecocardiográfico y fisiológico, recabando como datos fundamentales la gasometría arterial respirando aire ambiente, difusión de monóxido de carbono (D_LCO), espirometría y ecocardiograma, condiciones básicas que establece la construcción de la fórmula predictora, que estima la presión media de la arteria pulmonar (obtenida por cateterismo cardiaco).

De la espirometría se tomó el mejor de tres trazados satisfactorios, realizados en el mismo tiempo y por el mismo técnico. Los resultados de la prueba de difusión se expresan como porcentaje de los predichos de los valores ajustados por edad, sexo y altura.

Gasometría arterial respirando aire ambiente (FIO_2 21%) se obtuvo de muestras de sangre en la arteria radial.

Ecocardiograma transtorácico fue realizado e interpretado utilizando técnicas estándar por cardiólogos especializados en ecocardiografía. El gradiente de presión tricúspideo se calculó mediante la ecuación modificada de Bernoulli.

Se determinó como HAP para el ecocardiograma un valor $\geq$ de 37 mmHg. y para la fórmula predictora valor $\geq$ de 25.

El protocolo fue autorizado por el comité de bioética con número de folio C17-11.

Criterios de inclusión

Pacientes con diagnóstico de NH realizado por consenso en la clínica de enfermedades intersticiales basados en los criterios establecidos

Pacientes con estudio de ecocardiografía doppler transtorácico, espirometría con criterios de aceptabilidad y repetibilidad, pruebas de difusión pulmonar con criterios de aceptabilidad y repetibilidad, saturación de oxígeno en reposo al aire ambiente medido por gasometría en un periodo menor de 30 días entre los mismos.

Pacientes con expediente clínico completo en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

Criterios de exclusión.

Pacientes con neumonitis por hipersensibilidad y otra enfermedad concurrente como causa de la hipertensión arterial pulmonar

Análisis estadístico.

Se realizó por medio del programa SPSS versión 10

Las variables se expresarán de acuerdo a su tipo y distribución.

La correlación se midió con el coeficiente de correlación de Pearson's

La concordancia se calculó con el índice de Kappa

Se calculó concordancia observada desarrollando la ecuación de forma manual.

CONSIDERACIONES ETICAS

Debido a que se trata de un estudio observacional, descriptivo con ausencia de intervención hacia los pacientes, no se requiere la realización de consentimiento informado.

Todos los datos obtenidos del expediente se mantendrán de forma confidencial. No se afectan los derechos humanos.

RESULTADOS

Se revisaron 138 expedientes de pacientes con diagnóstico de NH, de primera vez, que fueron hospitalizados para protocolo de estudio. Fueron excluidos los siguientes. 46 porque no contaban con ecocardiograma, 27 no se les realizó difusión de monóxido de carbono, 8 no contaban con difusión de monóxido de carbono ni ecocardiograma, 10 tenían fechas de estudios entre los mismos mayor de 30 días. Otros pacientes fueron excluidos porque tenían otras enfermedades asociadas causantes de hipertensión arterial pulmonar como: (1 VIH, 1 Tromboembolia pulmonar, 1 insuficiencia hepática). Otros fueron excluidos por los hallazgos en el ecocardiograma que se puede asociar etiología de HAP como son: 1 dilatación de la aurícula izquierda, 1 estenosis mitral, 1 insuficiencia aortica, 1 estenosis aortica (esquema 1).

La edad media de diagnóstico de la enfermedad fue de 51 años con un rango de 32 a 76 años, desviación estándar (DE) 11.97, 12 (30 %) fueron del sexo masculino, 28 (70 %) del sexo femenino, 38 (95%) contaban con antecedente de exposición con aves, uno de ocupación campesino (antecedente de exposición al heno y otro paciente trabajador de fábrica de plásticos), no fumadores 26 (61 %), 2 fumadores (3 %), 12 fueron exfumadores (36 %). La enfermedad concomitante más frecuente fue hipertensión arterial 11 (27.5 %) pacientes, 5 (12.5 %) diabetes mellitus, 1 (2.5%) diabetes mellitus e hipertensión arterial, 1 hipotiroidismo (2.5 %).

En la evolución clínica predominó la presentación subaguda y crónica con una media de inicio de los síntomas al diagnóstico de 24 meses, mínimo de 4 y máximo de 60 meses, DE 15 meses. 100 % de los pacientes presentaron tos, 100 % estertores en velcro, 31 (77.5%) hipocratismo. 31 (82%) antígeno aviario positivo, 7 (18%) negativo, en 2 no se realizó. En el 50 % (17) tuvieron factor reumatoide positivo, 50 % (17) factor reumatoide negativo, en 6 no se realizó, PCR en 22 (81%) normal, 5 (19%) se encontró aumentada, en 13 pacientes no se realizó. Anticuerpos antinucleares fueron positivos en 10 (45%), negativo en 12 (55 %), en 18 no se realizó.

Lavado broncoalveolar se realizó a 38 (95%) de los pacientes, con predominio de linfocitos mayor a 20 en 89 % (34), 3 predominio de macrófagos (8 %), 1 neutrófilos mayor de 5 (3%). Se confirmó diagnóstico por biopsia pulmonar a cielo abierto en 9 (23 %) de los pacientes. En la tabla 2 se resumen los resultados de hallazgos clínicos y de laboratorio.

Por ecocardiografía el 80 % de los pacientes presentaron hipertensión pulmonar y por la fórmula predictora el 82 % (tabla 3).

La concordancia obtenida por el valor de Kappa fue de 0.42 con una $p= 0.007$. La concordancia observada fue de 82 %.

Los pacientes presentaron al momento del diagnóstico disminución de moderado a severo en las pruebas de función respiratoria manifestado por una media de capacidad vital forzada (FVC) de 52 % del predicho, D_LCO 35 % del predicho, saturación de oxígeno en reposo 84 %, lo que representa que la mayor parte de los pacientes presentaron daño pulmonar importante (tabla 4).

Existe una correlación media por el método de Pearson's en el diagnóstico HAP entre la ecocardiografía y la fórmula predictora, $R=0.65$, $P=0.0001$ (Gráfica 1). El hipocratismo se presentó en el 81 % del total de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar por ecocardiografía y en el 82 % de los diagnosticados por la fórmula predictora (tabla 5,6). Los pacientes que presentaron hipertensión arterial pulmonar por ecocardiograma y fórmula predictora fueron más frecuentes una D_LCO menor de 40 % en el 59 % y 70 % de los casos respectivamente, estadísticamente significativo en la fórmula predictora (gráfica 4); los pacientes que presentaron una saturación de oxígeno en reposo menor de 90 presentaron mayor frecuencia de hipertensión arterial pulmonar por ecocardiografía y la fórmula predictora 94 % y 100 % respectivamente (Tabla 5,6), ambos estadísticamente significativo (gráfica 2,3). Los pacientes con una presión arterial de oxígeno (PO_2) menor de 50 tuvieron más frecuentemente HAP tanto por ecocardiograma como por la fórmula predictora, 90 % y 100 % respectivamente (Tabla 5, 6), siendo en la fórmula predictora estadísticamente significativa (gráfica 5).

DISCUSION.

Nuestros resultados mostraron una concordancia regular y correlación media del ecocardiograma con la formula predictora de HAP. Consideramos que es el primer estudio realizado en pacientes con neumonitis por hipersensibilidad, nuestra mayor limitación es la ausencia de cateterismo cardiaco, considerado el estándar de oro en el diagnóstico de HAP. Por razones éticas y dado el riesgo que involucra a los pacientes, de manera general se realiza en forma limitada, por esta razón existen trabajos diseñados para probar otros procedimientos que infieren la presión de arteria pulmonar como la fórmula predictora de la presión media de arteria pulmonar, las variables para el cálculo son SpO₂, porcentaje del predicho FVC, y el porcentaje del valor teórico D_LCO son simples, no invasivo, generalmente se realizan en las clínicas de los pacientes, para la evaluación y seguimiento reduciendo así la necesidad de repetir la ecocardiografía en la evaluación de HAP. Esta fórmula ya ha sido probada en pacientes con FPI, mostrando buena sensibilidad y especificidad para predecir HAP con relación al cateterismo cardiaco. En nuestro caso decidimos probar la misma en pacientes con NH, para ver el comportamiento contra el ecocardiograma. Es importante considerar que el ecocardiograma es una prueba que presenta variabilidad en los estudios comparados con el cateterismo cardiaco, en pacientes FPI han demostrado una regular sensibilidad y especificidad para predecir HAP. Selim M. y col, Micah R. Fisher y col. encontraron una variación de mas de 10 mmHg de la presión sistólica de la arteria pulmonar en el 52 y 48 % de los pacientes con HAP respectivamente^{11,13}; En el estudio de Micah y col. (pacientes con enfermedad pulmonar intersticial, obstructiva o vascular pulmonar) en mas del 80 % de los casos la presión estimada por ecocardiograma se subestimo 20 mmHg y 38 % se sobreestimo mas de 20 mmHg, con esto se sugiere que la gravedad de la hipertensión pulmonar es de difícil estratificación por ecocardiograma¹¹. Selim M. y colaboradores encontraron una variabilidad de 20 mmHg en 28 % de los pacientes y mayor de 30 mmHg en el 9 % de los pacientes¹³, estos hallazgos justifican la concordancia regular de nuestro estudio.

El único estudio donde se ha evaluado la correlación de la formula con el ecocardiograma en el diagnóstico de HAP es el de Maha y cols¹⁴ determinaron en 37 pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (FPI) la correlación, la cual presento una $r=0.60$ con una $p=0.0001$, similar a nuestro estudio que fue $R=0.65$ $p=0.0001$, a pesar de pacientes con diagnostico diferente (NH).

Nuestro estudio mostró diferencias significativas en DLCO y PaO₂ en reposo entre el ecocardiograma y la fórmula para predecir HAP, llamando la atención que fueron menores los valores en la formula que en el ecocardiograma, esto sugiere que pudiera explicar que la formula tiene mas valor para predecir HAP ya que como se ha descrito estos factores están directamente relacionados a HAP y mayor mortalidad^{16,17,18}. Cabe insistir en que la realización del cateterismo comprobaría esta hipótesis.

Letiere y cols, estudiaron pacientes con fibrosis pulmonar idiopática con cateterismo cardiaco, en los pacientes con una difusión de monóxido de carbono menor de 40 % del predicho y uso de oxigeno suplementario por una saturación de 88 % o menor, tiene una sensibilidad y especificidad de 65 y 94 % respectivamente para diagnostico de HAP¹⁹.

Nathan y cols en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática con una DLCO menor de 30 %, tenían HAP el 56 % de los pacientes, en cambio el 28 % tenían DLCO mayor de 30 % sin HAP por cateterismo cardiaco²⁰. En nuestro estudio el 59 % de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar tenían DLCO menor de 40 % del predicho por ecocardiograma, pero por la formula predictora un mayor numero de pacientes (70 %) tenían HAP y DLCO menor 40 % del predicho con una $p = 0.001$, comportándose como mejor predictor de HAP en la formula predictora que en el ecocardiograma, esto puede estar en función a la mejor especificidad y menor variabilidad de la formula predictora.

Eulo Lupi Herrera y col, estudiaron una serie de 10 pacientes con cateterismo cardiaco con una presión media de la arteria pulmonar de 38 ± 6 . Tras administración oxígeno FIO_2 al 100 % por 20 minutos, disminuyo la presión media de la arteria pulmonar (PMAP) 7 mmHg ($P < 0.05$)⁴. La hipoxia se considera predictor de HAP en pacientes con esclerodermia y FPI²¹, esta en relación a que el principal mecanismo fisiopatologico de HAP resulta de vasoconstricción pulmonar hipoxica²². En nuestro estudio el 94 % de los pacientes por ecocardiograma y 100 % por la formula predictora tuvieron HAP con saturación de oxígeno en reposo y al aire ambiente menor de 90 %.

CONCLUSIONES

Existe concordancia y correlación de la formula comparada con el ecocardiograma en el diagnostico de HAP.

Prueba fácil que ayudará a seleccionar mejor a los pacientes que requieran cateterismo.

La prueba consideramos que tiene el mismo comportamiento en los pacientes con NH que en los de FPI.

Se requieren estudios de validación de la formula con el Gold estándar (cateterismo cardiaco) en pacientes con neumonitis por hipersensibilidad.

CUADRO 1. Clasificación de Dana Point de Hipertensión Pulmonar 2008 ².

-
1. Hipertensión arterial pulmonar (HAP)
 - 1.1. Idiopática
 - 1.2. Heredable
 - 1.2.1. BMPR2
 - 1.2.2. ALK-1, endoglin (con o sin telangiectasia hemorrágica hereditaria)
 - 1.2.3. Desconocido
 - 1.3. Inducida por fármacos y toxinas
 - 1.4. Asociado a HAPA
 - 1.4.1. Enfermedades del tejido conectivo
 - 1.4.2. Infección por el VIH
 - 1.4.3. Hipertensión portal
 - 1.4.4. Enfermedad cardíaca congénita
 - 1.4.5. Esquistosomiasis
 - 1.4.6. Anemia hemolítica crónica
 - 1.5. Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido
 - 1'. Enfermedad venooclusiva pulmonar y/o hemangiomatosis capilar pulmonar
 2. Hipertensión pulmonar causada por cardiopatía izquierda
 - 2.1. Disfunción sistólica
 - 2.2. Disfunción diastólica
 - 2.3. Enfermedad valvular
 3. Hipertensión pulmonar por enfermedades pulmonares y/o hipoxemia
 - 3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
 - 3.2. Enfermedad pulmonar intersticial
 - 3.3. Otras enfermedades pulmonares con patrones mixtos restrictivos y obstructivos
 - 3.4. Trastorno respiratorio del sueño
 - 3.5. Trastornos de hipoventilación alveolar
 - 3.6. Exposición crónica a la alta altitud
 - 3.7. Anomalías del desarrollo
 4. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica
 5. HP con mecanismos poco claros o multifactoriales
 - 5.1. Desórdenes hematológicos: desórdenes mieloproliferativos, esplenectomía
 - 5.2. Desórdenes sistémicos: sarcoidosis, histiocitosis pulmonar de células de Langerhans, linfangioleiomiomatosis, neurofibromatosis, vasculitis
 - 5.3. Desórdenes metabólicos: enfermedad del almacenamiento del glucógeno, enfermedad de Gaucher, trastornos tiroideos
 - 5.4. Otros: obstrucción tumoral, mediastinitis fibrosa, insuficiencia renal crónica con diálisis

Cuadro 2. Tipo de exposición a polvos orgánicos en la neumonitis por hipersensibilidad (NH), nombre de la entidad de acuerdo al antígeno causal y el lugar de exposición al mismo³.

Enfermedad	Antígeno responsable	Origen de la exposición
Pulmón del granjero	<i>Mycopolyspora faeni</i> , <i>Termoactinomyces vulgaris</i>	Heno enmohecido, abono
Pulmón de los cuidadores de aves	Proteínas aviares	Excretas y plumas de palomas, pichones, pericos
Bagazosis	<i>Termoactinomyces sacchari</i> , <i>Mycopolyspora faeni</i>	Caña de azúcar enmohecida
Suberosis	<i>Penicillium frequentous</i>	Polvo de corcho enmohecido
Pulmón de los descortezadores del arce	<i>Cryptostoma corticale</i>	Corteza de arce enmohecida
Pulmón de los recogedores de hongos	<i>Mycopolyspora faeni</i> , <i>Termoactinomyces vulgaris</i> , <i>Termoactinomyces viridis</i>	Estiércol de hongos
Neumonitis por el uso de ventiladores y nebulizadores	<i>Termoactinomyces vulgaris</i> , <i>Termoactinomyces candidus</i> , <i>Mycopolyspora faeni</i> , varios hongos, amibas	Polvo de equipo de aire acondicionado, hornos de calderas, nebulizadores, humidificadores
Sequeiosis	<i>Pullularia pullulans</i>	Polvo de pinos
Pulmón de los lavadores de quesos	<i>Penicillium caseii</i>	Partículas de queso enmohecidas
NH del verano en población japonesa	<i>Trichosporon cutaneum</i>	Mohos en los hogares en época de verano
Pulmón de los trabajadores de la malta y cebada	<i>Aspergillus clavatus</i>	Polvo enmohecido
Pulmón de los trabajadores con animales de laboratorio	Proteínas de roedores	Orina y caspa de roedores
Pulmón de los inhaladores de pituitaria	Proteínas de bovinos o puercos	Polvo de pituitaria
Pulmón de los trabajadores con resina epóxica	Anhídrido tálico	Resina epóxica
Pulmón de los trabajadores del plástico	Anhídrido trimelico	Anhídrido trimelico
Pulmón de los operadores de máquinas	<i>Pseudomonas fluorescens</i> , <i>Aspergillus niger</i> , <i>Staphylococcus capitis</i> , <i>Rhodococo sp.</i>	Aerosoles de líquido en manufactura de autopartes de metal
Pulmón de los pulidores de porcelanas	Diisocianato de tolueno	Catalizadores de pinturas
Pulmón de los limpiadores de alfombras	Agentes químicos orgánicos e inorgánicos volátiles	Polvo de alfombras
Pulmón de los trabajadores del pescado	Proteínas de pescado (?)	Preparación de alimentos
Pulmón de los trabajadores del café	(?)	Tostado del grano del café
Hot tube	<i>Mycobacterium avium</i>	Tuberías contaminadas en baños

Tabla 1. Cuatro series de estudios donde se compara sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo en el diagnostico de hipertensión arterial pulmonar por ecocardiograma y la formula que utiliza difusión de oxigeno, capacidad vital, saturación de oxigeno en reposo en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial ambos comparados con los resultados obtenidos por cateterismo cardiaco. Al final los resultados de un estudio de correlación del ecocardiograma con la formula predictora.

	Sensibilidad %	Especificidad %	VPP %	VPN %
Ecocardiograma comparado con cateterismo cardiaco				
David A. Zismana y col ⁸	76	38	56	60
Selim M y col ¹³	85	17	60	44
Ariel M y col ¹²	72	66	62	76
Formula predictora comparado con cateterismo cardiaco				
David A. Zismana y col ⁸	71	81	71	81
David A. Zisman y col ⁹	63	85	67	83
Correlación formula predictora con ecocardiograma				
Maha K. Ghanem ¹⁴ correlacion R= 0.65. P= 0.0001				

Esquema 1. Resumen de la selección de pacientes estudiados.

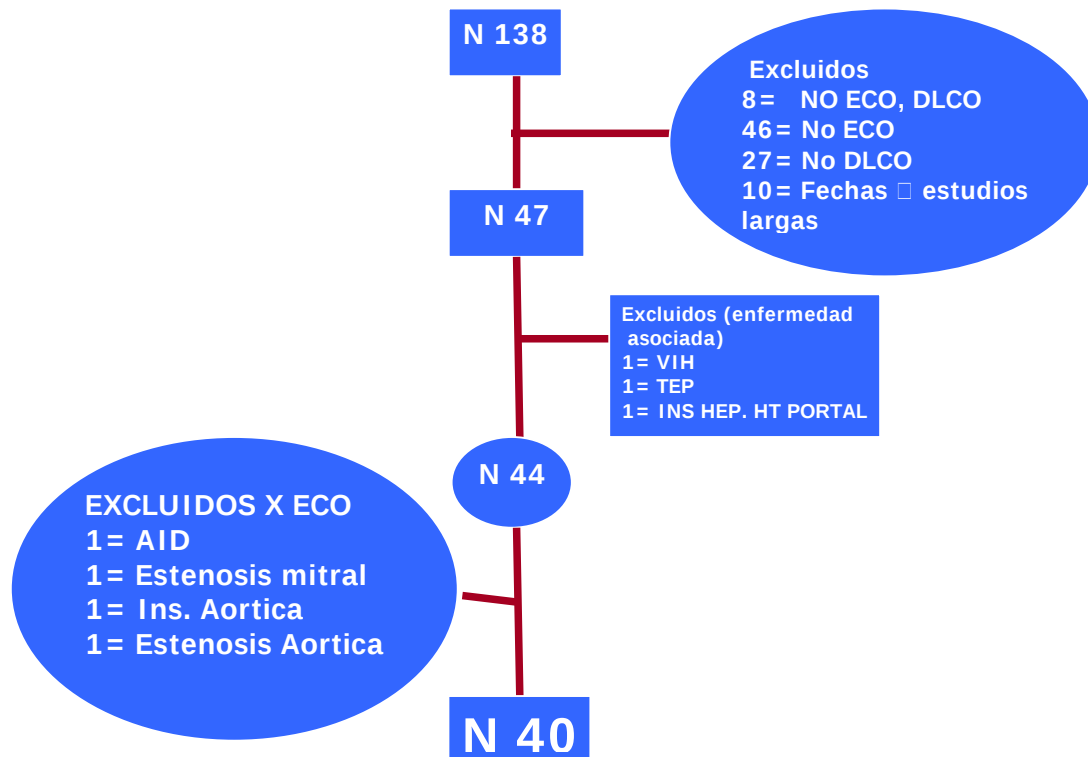


Tabla 2. Hallazgos clínicos y laboratorio de pacientes estudiados.

Parámetro	
Edad	51 ± 11
Tiempo de inicio de los síntomas al diagnóstico	24 ± 15
Hombre/mujer	12/28
Tabaquismo si/no*	14/26
Exposición aves si/no	38/2
Hipocratismo si/no	31/9
Antígeno aviario positivo si/no	31/7
Factor reumatoide positivo/negativo	17/17
PCR aumentada si/no	5/22
ANAS positivo si/no	10/12
Lavado broncoalveolar	
linfocítico.	34
Macrofagico.	3
Neutrófilos.	1
Biopsia pulmonar si/no	9/31

Datos presentados como media ± desviación estándar o número de casos.

ANAS. Anticuerpos antinucleares. PCR. Proteína C reactiva

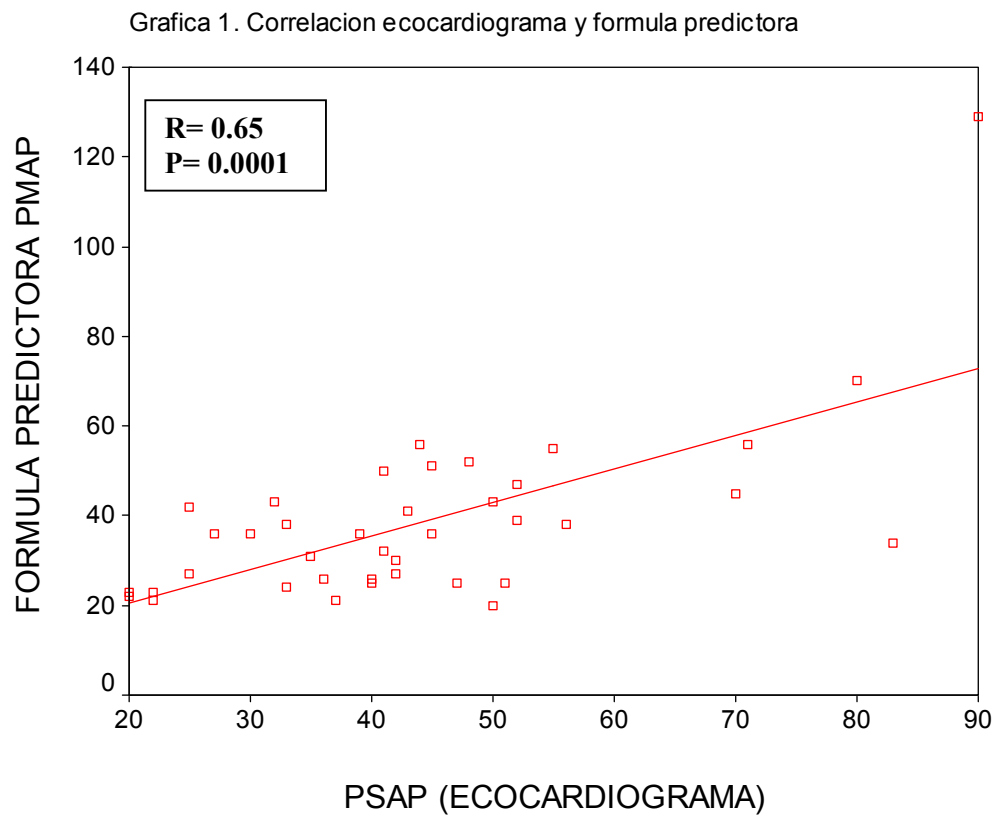
*Antecedente de tabaquismo actual o previo.

Tabla 3. Pacientes con/sin HAP por ecocardiograma y formula Predictora

		HAP Ecocardiograma		Total
		No	Si	
Formula predictora	No	4	3	7
HAP	Si	4	29	33
Total		8	32	40

P < 0.007

Grafica 1. Correlación de Pearson's del resultado del ecocardiograma con la formula predictora.



PSAP: Presión sistólica de la arteria pulmonar. PMAP: Presión media de la arteria pulmonar.

Tabla 4. Resultados de pruebas de función pulmonar y gasométricos

Parámetros	
Edad, años	51 ± 11
FVC %	52 ± 14
DLCO %.	35 ± 18
Sat. O ₂ reposo	84 ± 7
FEV1 (%)	55 ± 17
Sat. Caminata minuto 2	77 ± 8
P0 ₂ (Presión arterial de oxígeno)	50 ± 7
PCO ₂ (Presión arterial de bióxido de carbono)	34 ± 4

Datos son presentados como media ± desviación estándar.

Tabla 5. Comparación de resultados de pacientes con/sin hipertensión pulmonar por ecocardiograma

Parámetros	HAP (N=32)	Sin HAP (N=8)	P. Valor
Edad, años	51.9 ± 12	51.3 ± 12	0.19
FVC %	53 ± 14	60 ± 13	0.48
DLCO < 40 %. N. 23	83 %	17 %	0.63
DLCO > 40. N.17	76 %	24 %	0.63
Sat. O ₂ reposo < 90.	86 %	14 %	0.01
Hipocratismo. N. 31	84 %	16 %	0.25
FEV1 (%)	57 ± 13	61 ± 18	0.47
Saturación al minuto 2 de caminata	74 ± 7	82 ± 5	0.28
PO ₂ < 50. N. 20	90 %	10 %	0.11

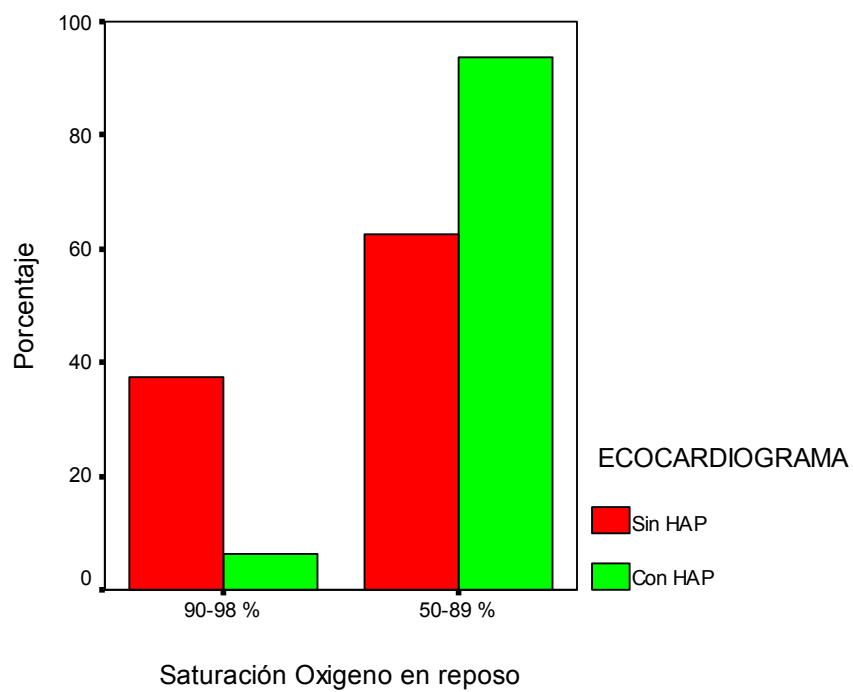
Datos son presentados como media ± desviación estándar o (%). FVC. Capacidad vital Forzada. DLCO. Difusión de monóxido de carbono. Sat O₂ = Saturación de oxígeno. PO₂= Presión arterial de oxígeno

Tabla 6. Comparación de resultados de pacientes con/sin hipertensión pulmonar por formula predictora.

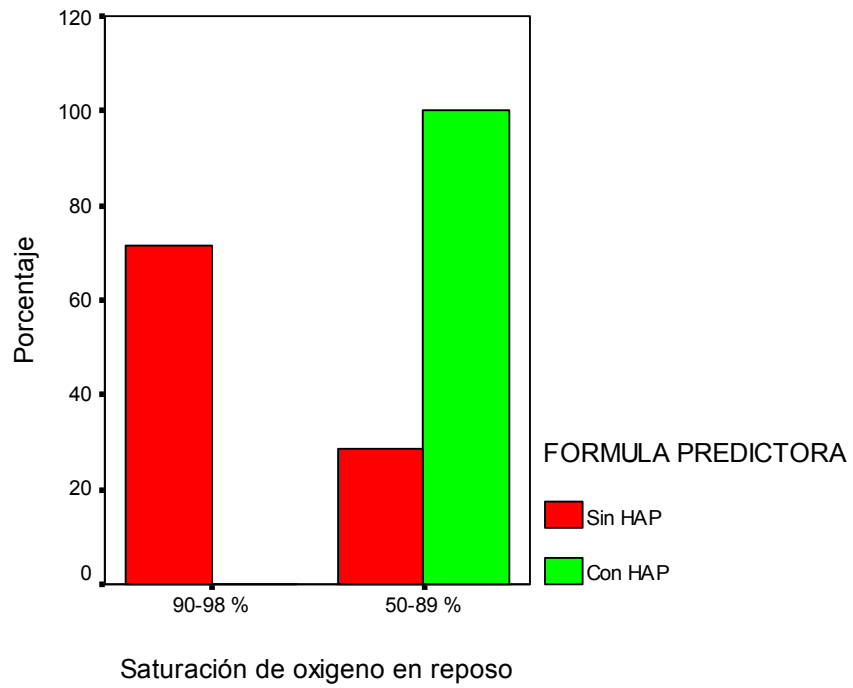
Parámetros	HAP (N=33)	Sin HAP (N=7)	P. Valor
Edad, años	52 ± 12	47 ± 11	0.24
FVC %	55 ± 14	55 ± 18	0.66
DLCO < 40 %. N. 23	100 %	0 %	0.001
DLCO > 40. N.17	59 %	41 %	0.001
Sat. O ₂ reposo < 90. N. 35	94 %	6 %	0.0001
Hipocratismo. N. 31	87 %	13 %	0.15
FEV1 (%)	58 ± 17	57 ± 17	0.72
Saturación al minuto 2 de caminata	74 ± 7	82 ± 2	0.28
PO ₂ < 50. N. 20	100 %	0 %	0.04

Datos son presentados como media ± desviación estándar o %. FVC. Capacidad vital Forzada. DLCO. Difusión de monóxido de carbono. Sat O₂ = Saturación de oxígeno. PO₂= Presión arterial de oxígeno

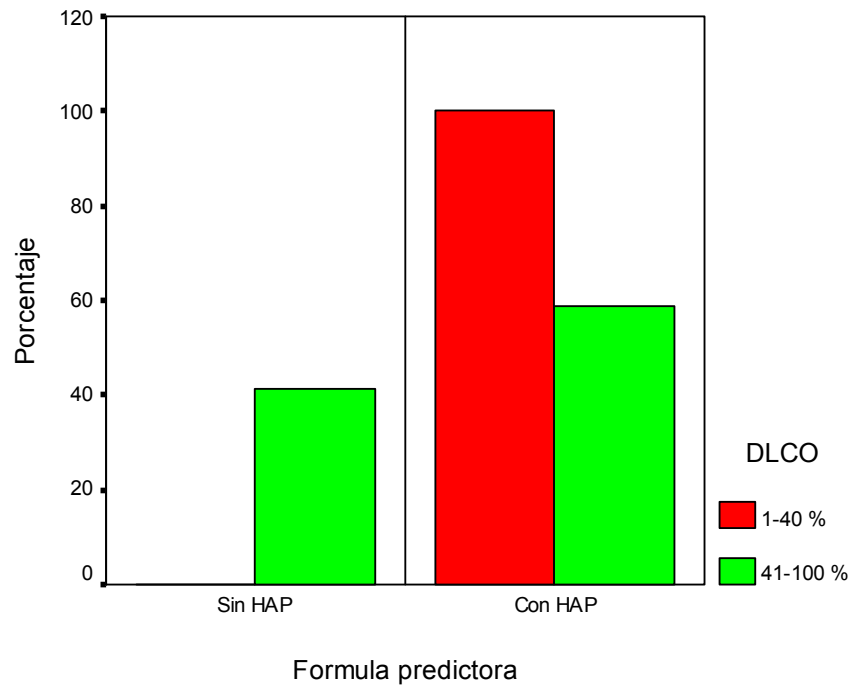
Grafica 2. Pacientes con saturación de oxígeno en reposo e hipertensión pulmonar diagnosticado por ecocardiograma. P = 0.01



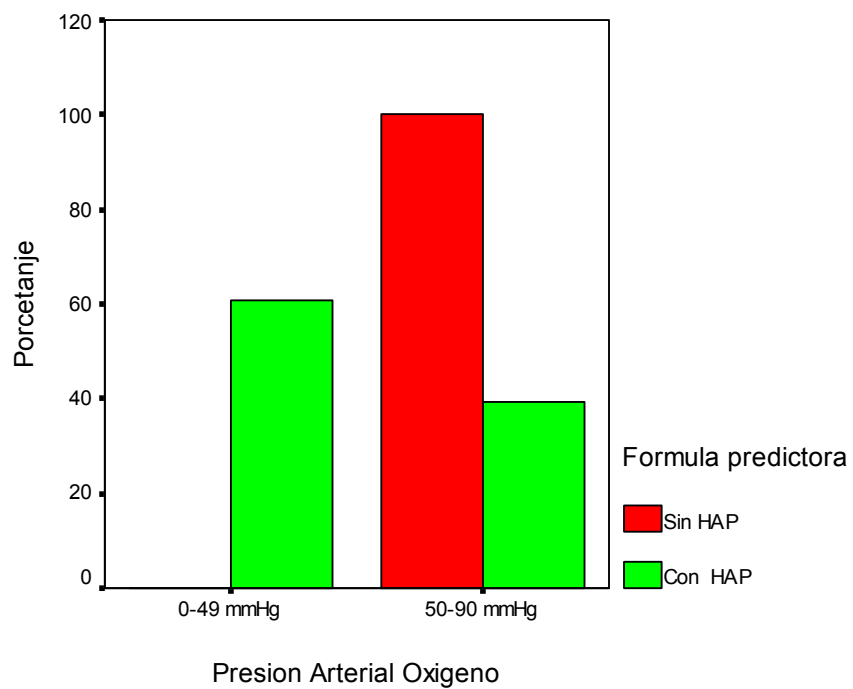
Grafica 3. Pacientes con saturación de oxígeno en reposo e hipertensión pulmonar diagnosticado por formula predictora.
P=0.0001



**Grafica 4. Hipertensión arterial pulmonar diagnosticado por formula predictora y su relación con el predicho del DLCO (mayor/menor de 40 %).
P= 0.001**



Grafica 5. Hipertensión arterial pulmonar diagnosticado por formula predictora y su relación con la presión arterial de oxígeno (PaO₂) en reposo. P= 0.04



BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Maurice Beghetti (Switzerland); Paul Corris (UK); Sean Gaine (Ireland); J. Simon Gibbs (UK). Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Heart Journal* (2009) 30, 2493–2537.
- 2.- Simonneau G, Robbins I, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, Elliott CG, Gaine S, Gladwin MT, Jing ZC, Krowka MJ, Langleben D, Nakanishi N, Souza R. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S43–S54.
- 3.- Mayra E Mejía, Teresa de J Suárez, Alejandro Arreola, Delfino Alonso, Andrea Estrada, Ana C Zamora, Fortunato Juárez, Miguel O Gaxiola, Guillermo Carrillo. Neumonitis por hipersensibilidad. *Neumología y Cirugía de Tórax* Vol. 66(3):115-123, 2007.
- 4.- Yves Lacasse and Yvon Cormier. Hypersensitivity pneumonitis. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2006;1:25.
- 5.- Lupi Herrera, Julio sandoval. Extrinsic allergic alveolitis caused by pigeon breeding at a high altitude (2240 meters). *Am Rev Respir Dis* 1981;124:602-07.
- 6.- Jay H. Ryu, MD; Michael J. Krowka, MD; Patricia A. Pellikka, MD; Karen L. Swanson, Do; and Michael D. Mcgoon, MD. Pulmonary Hypertension in Patients With Interstitial Lung Diseases. *Mayo Clin Proc.* 2007;82(3):342-350.
- 7.- S. D. Nathan. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease. *Int J Clin Pract*, July 2008, 62 (Suppl. 160), 21–28.
- 8.- David A. Zisman, David J. Rossa, John A. Belperio, Rajan Sagggar, Joseph P. Lynch III, Abbas Ardehali, Arun S. Karlamangla. Prediction of pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary Fibrosis. *Respir Med.* 2007 October ; 101(10): 2153–2159.
- 9.-David A. Zisman, MD, MS, FCCP; Arun S. Karlamangla, PhD, MD;Steven M. Kawut, MD, MS, FCCP; Oksana A. Shlobin, MD; Rajeev Sagggar, MD; awut, Oksana A. Validation of a Method To Screen for Idiopathic Pulmonary Fibrosis Pulmonary Hypertension in Advanced. *CHEST* 2008;133:640-45.
- 10.- Michael McGoan, MD; David Gutterman, MD, FCCP; Virginia Steen, MD; Robin Barst, MD; Douglas C. McCrory, MD, MHS; Terry A. Fortin, MD; and James E. Loyd. Screening, Early Detection, and Diagnosis of Pulmonary Arterial Hypertension: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines *Chest.* 2004;126(suppl):14 S-34 S.
- 11.- Micah R. Fisher, Paul R. Forfia, Elzbieta Chamera, Traci Houston-Harris, Hunter C. Champion, Reda E. Girgis, Mary C. Corretti, and Paul M. Hassoun. Accuracy of Doppler Echocardiography in the Hemodynamic Assessment of Pulmonary Hypertension. *Am J crit Care Med* 2009;179:615-621.
- 12.- Ariel M Modrykamien MD, Ravindra Gudavalli MD, Kevin McCarthy RCPT, and Joseph Parambil MD. Echocardiography, 6-Minute Walk Distance, and Distance-Saturation Product as Predictors of Pulmonary Arterial Hypertension in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respiratory Care* 2010;55:5, 584-89.
- 13.- Selim M. Arcasoy, Jason D. Christie, Victor A. Ferrari, Martin St. John Sutton, David A. Zisman, Nancy P. Blumenthal, Alberto Pochettino, and Robert M. Kotloff. Echocardiographic Assessment of Pulmonary Hypertension in Patients with Advanced Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 735-40.
- 14.- Maha K. Ghanem. Evaluation of recently validated non-invasive formula using basic lung functions as new screening tool for pulmonary Hypertension in

idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Annals of Thoracic Medicine* vol 4, Issue 4, october–decembre 2009.

15.- J. Behr and J.H. Ryu. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2008; 31: 1357–1367.

16.- Mayra Mejía, Guillermo Carrillo, Jorge Rojas-Serrano, Andrea Estrada, Teresa Suárez, Delfino Alonso, Emilio Barrientos, Miguel Gaxiola, Carmen Navarro y Moisés Selman. Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Associated With Severe Pulmonary Arterial Emphysema: Decreased Survival Hypertension. *CHEST* 2009; 136:10–15.

17.- Kunio Hamada; Sonoko Nagai; Shigeru Tanaka; Tomohiro Handa; Michio Shigematsu. Significance of Pulmonary Arterial Pressure and Diffusion Capacity of the Lung as Prognosticator in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *CHEST* 2007; 131:650–656.

18.- Georgia Pitsiou, Despina Papakosta, Demosthenes Bouros. Pulmonary Hypertension in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A review. *Respiration* 2011;82:294-304.

19.- Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, Ahmad S, Shorr AF: Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2006; 129: 746–752.

20.- S. D. Nathan. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease. *J Clin Pract*, July 2008, 62 (Suppl. 160), 21–28.

21.- Launay D, Mouthon L, Hachulla E et al. Prevalence and characteristics of moderate to severe pulmonary hypertension in systemic sclerosis with and without interstitial lung disease. *J Rheumatol* 2007; 34: 1005–11.

22.- Nathan SD, Barnett SD, Saggar R et al. Echocardiography as a screening test of pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007; 132: 5428.