



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

“ISMAEL COSÍO VILLEGAS”

**Hipertensión Pulmonar y Ventrículo Derecho en
Pacientes con Neumopatía Intersticial Difusa**

TESIS POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN

NEUMOLOGÍA

Presenta

Dra. Esmeralda Aspuru García

Tutor

Dr. Mario Enrique Baltazares Lipp



México, D.F.

2013



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.

**HIPERTENSIÓN PULMONAR Y VENTRÍCULO DERECHO EN PACIENTES
CON NEUMOPATÍA INTERSTICIAL DIFUSA**

ALUMNA

Dra. Esmeralda Aspuru García

Residente de Tercer año de la Especialidad de Neumología
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”

TUTOR DE TESIS

Dr. Mario Enrique Baltazares Lipp

Jefe del Departamento de Hemodinamia y Ecocardiografía
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”

CO-TUTOR DE TESIS

Dr. Carlos López Elizondo

Médico Neumólogo con alta Especialidad en Circulación Pulmonar egresado del
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”

FIRMAS DE ACEPTACIÓN

DR. JUAN CARLOS VÁZQUEZ GARCÍA

Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”

DRA. MARGARITA FERNÁNDEZ VEGA

Subdirectora de Enseñanza

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”

DRA. MARÍA DEL CARMEN CANO SALAS

Jefa del Departamento de Formación de Posgrado

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”

DR. MARIO ENRIQUE BALTAZARES LIPP

Asesor de Tesis

Jefe del Departamento de Hemodinamia y Ecocardiografía

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS

A mi mamá la cual admiro y adoro por su apoyo incondicional, al estar siempre a mi lado con sus sabios consejos y exhortarme a continuar en todo momento.

A mi papá con todo mi amor por su entrega incondicional, quien me ha enseñado a luchar, levantarme ante las adversidades y lograr mis objetivos.

A mi hermano, mi mejor compañía que ha sabido darme su comprensión y brindarme esa seguridad característica de él cuando lo necesito.

Al Dr. Mario Enrique Baltazares por su apoyo, disposición, tiempo y paciencia durante el proceso de la realización de este trabajo y que sin él no hubiera sido posible la terminación del mismo.

A mis compañeros, maestros y especialmente a mis amigos que en mayor o menor medida al compartir experiencias, desvelos, preocupaciones y metas, logramos a lo largo de estos años un sueño en común.

Finalmente al INER y sus pacientes que gracias ellos formaron una piedra angular en mi desarrollo profesional y en la culminación de la especialidad.

RESUMEN

Introducción: la hipertensión pulmonar (HP) es una complicación de las neumopatías intersticiales difusas (NID) generando un impacto negativo sobre el estado funcional y calidad de vida de los pacientes con mal pronóstico. La ecocardiografía es una herramienta útil, no invasivo para determinar el grado de HP, la repercusión sobre el ventrículo derecho (VD) y excluir otras etiologías.

Objetivo: describir el comportamiento de variables de función ventricular derecha por ecocardiografía en pacientes con diferentes subtipos de NID (FPI, NINE, AAE).

Material y métodos: estudio retrospectivo, descriptivo con revisión de expedientes a pacientes con diagnóstico de NID y registro ecocardiográfico en el INER.

Resultados: se obtuvieron 115 pacientes con un total de 90 pacientes. Se describieron variables sociodemográficas, ecocardiográficas y de fisiología pulmonar en los subtipos de NID. El grupo FPI tiene de manera significativa mayor presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP >40 mmHg), mayor diámetro diastólico del VD (>30 mm), mayor grosor de la pared del VD (>5 mm) y tiempo acortado de aceleración del tracto de salida del ventrículo derecho (TSVD). Al comparar el grupo FPI contra NINE, FPI tiene significativamente mayor PSAP, mayor diámetro diastólico del VD, mayor grosor de la pared del VD. Al comparar AAE y NINE, se observa que prácticamente son grupos iguales.

Conclusiones: el grupo más afectado es FPI con mayor HP y disfunción del VD. La AAE no presenta ninguna alteración en la morfología y función del VD. Nuevos índices ecocardiográficos pueden ser de utilidad para estadificación de riesgo antes de que se establezca HP.

ÍNDICE

I. Introducción.....	7
II. Planteamiento del problema.....	19
III. Justificación.....	20
IV. Objetivos.....	21
V. Material y Métodos.....	22
VI. Consideraciones Éticas.....	26
VII. Análisis Estadístico.....	27
VIII. Resultados.....	28
IX. Discusión.....	32
X. Conclusiones.....	34
XI. Referencias bibliográficas.....	35
XII. Anexos.....	37

I. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades pulmonares intersticiales son un grupo heterogéneo de enfermedades con características funcionales comunes (restricción pulmonar, alteración en gases arteriales) y una vía final común que lleva a la fibrosis irreversible. Los cambios estructurales del parénquima pulmonar y anormalidades funcionales en el intercambio gaseoso conllevan a complicaciones como hipertensión pulmonar con subsecuente hipertrofia y remodelación del ventrículo derecho^{1,2}.

Se define hipertensión pulmonar (HP) como presión arterial pulmonar media >25 mmHg y las resistencias vasculares periféricas >250 dyn.s.cm⁻⁵ por cateterismo cardiaco derecho³. El umbral para considerar diagnóstico por ecocardiograma de la presión sistólica de la arteria pulmonar estimada es de 36 mmHg propuesto por la Sociedad Europea de Cardiología. La clasificación de la hipertensión pulmonar de Dana Point (2008) asociada a trastornos pulmonares hipoxémicos la clasifica dentro del grupo III (Tabla 1)⁴.

COR Pulmonale se definió por la OMS en 1963 como hipertrofia del ventrículo derecho resultado de enfermedades que afectan la estructura o función de los pulmones, a excepción de que estos trastornos pulmonares sean el resultado de enfermedades que afectan principalmente el lado izquierdo del corazón. Por lo tanto, hay hipertrofia del ventrículo derecho, dilatación o ambas secundario a hipertensión pulmonar causado por trastornos pulmonares.

Entre las enfermedades pulmonares que causan HP son EPOC (84%), enfermedad pulmonar intersticial, defectos ventilatorios restrictivos causado por deformidades de la caja torácica, enfermedades neuromusculares, trastornos respiratorios del dormir y síndrome de obesidad-hipoventilación¹.

Las enfermedades del tejido conectivo se definen como enfermedades inflamatorias sistémicas de origen no neoplásicas ni infeccioso. El concepto fue

propuesto por Klemperer y nombró a 6 enfermedades: lupus eritematoso sistémico (LES), esclerosis sistémica (ES), polimiositis/dermatomiositis, artritis reumatoide (AR), poliarteritis nodosa, fiebre reumática, todas éstas referidas como enfermedades de la colágena².

Debido a que los síntomas son muy inespecíficos y se pueden presentar los mismos en enfermedad pulmonar intersticial, el diagnóstico se retrasa hasta que presentan datos de falla cardiaca derecha^{1,2}.

- **Epidemiología**

La prevalencia de hipertensión pulmonar en las neumopatías intersticiales varía ampliamente dependiendo del diagnóstico y severidad del deterioro pulmonar.

La prevalencia para hipertensión pulmonar en EPOC va de 30-70%, en enfermedad pulmonar intersticial es más variable (8-84%) probablemente debido a la naturaleza heterogénea de estas enfermedades. En fibrosis pulmonar idiopática (FPI) la prevalencia de hipertensión pulmonar aumenta con la severidad de la enfermedad pulmonar intersticial de 8.1% al momento de la evaluación hasta 30-40% en pacientes que van para trasplante pulmonar. La hipertensión pulmonar en apnea obstructiva del sueño va del 20-40%¹.

Cerca del 30% de los adultos con hipertensión pulmonar está asociada a enfermedades del tejido conectivo (ETC) siendo una de las principales complicaciones que se desarrolla aislada o en asociación con enfermedad pulmonar intersticial. Las enfermedades del tejido conectivo que más se relacionan con hipertensión pulmonar son esclerosis sistémica, síndrome de sobreposición, enfermedad mixta del tejido conectivo y LES⁵.

La hipertensión pulmonar en esclerodermia ocurre hasta en el 40% de los pacientes observando un aumento en pacientes con enfermedad limitada a diferencia de la forma difusa de la enfermedad. La lesión vascular es un evento

temprano de esclerosis sistémica y se ha visto que precede a la fibrosis. El que se presente hipertensión pulmonar es una causa principal de mortalidad con una sobrevivencia a 3 años de 56%; en otro estudio el tener ETC con hipertensión pulmonar y enfermedad pulmonar intersticial tienen una sobrevivencia a 3 años de 39%, es decir, 5 veces peor^{6,7}.

En las enfermedades pulmonares intersticiales la HP es precapilar con presión en cuña normal y gasto cardíaco normal. Pacientes con FPI con >50 mmHg tienen una sobrevivencia de 1 a 3 años de 56% y 68% respectivamente a diferencia de 0% y 36% en aquellos con HP <35 mmHg. La enfermedad pulmonar intersticial puede estar asociada con un fenotipo vascular más agresivo ya sea secundario a ablación vascular o al efecto vasculopático de las citoquinas generadas en el tejido pulmonar fibrótico⁸.

En un estudio de Dapakosta y cols evaluaron de manera prospectiva la prevalencia de hipertensión pulmonar en FPI, fueron 139 pacientes, se definió presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) >36 mmHg por ecocardiograma encontrando HP en 55%. En este estudio los pacientes con FPI e hipertensión pulmonar tienen mayor dilatación de ventrículo derecho⁹.

No se conoce la prevalencia y hallazgos clínicos de hipertensión pulmonar en neumonía intersticial no específica idiopática. Se realizó un estudio en el que se observaron 4 pacientes con NINE no asociado con ETC y la proliferación vascular consistió en células del músculo liso en contraste con la proliferación de la íntima de las células endoteliales en la HP idiopática. Un estudio reportó 13 pacientes con una incidencia del 46% de hipertensión arterial pulmonar con una presión de la arteria pulmonar media de 27.6 mmHg¹⁰.

- **Fisiopatología.**

La medición de la presión de la arteria pulmonar es esencial para el diagnóstico de hipertensión pulmonar. Hay tres mecanismos que la subyacen: vía endotelina (vasoconstrictor), vía del óxido nítrico (vasodilatador), vía de la prostaciclina (vasodilatador)^{1,11}.(Fig. 1)

Los factores que contribuyen a la patogénesis son predisposición genética, alteraciones autoinmunes (fenómeno de Raynaud, anticuerpos antinucleares positivo), embarazo. El hallazgo histopatológico característico es la arteriopatía plexogénica que se ve en el 75% de los casos, se puede ver trombo organizado intraluminal en más del 50% de los casos¹¹.

La hipertensión pulmonar es consecuencia de aumento en la resistencia vascular pulmonar debido a una combinación variable de factores anatómicos y fisiológicos. Dentro de los factores anatómicos incluyen: destrucción tisular, pérdida de la vasculatura pulmonar, compresión de pequeños vasos e hipoxia alveolar (vasoconstricción pulmonar)⁸.

La hipoxia alveolar induce vasoconstricción rápida de las pequeñas arterias precapilares pulmonares para preservar la V/Q y minimizar los efectos de la saturación arterial de oxígeno. La hipoxia crónica provoca remodelación de la vasculatura pulmonar caracterizada por neomuscularización de las arteriolas, hipertrofia medial de las arterias musculares pequeñas, y engrosamiento de la íntima y fibroelastosis¹.

Los mecanismos fisiopatológicos involucrados son:

- 1) Desequilibrio oxidante-antioxidante (carencia de glutatión que promueve la fibrogénesis e inhibe la vasodilatación).
- 2) Formación de coágulos de fibrina alveolar debido a una alteración en la fibrinólisis intra-alveolar lo que lleva a una migración quimiotáctica y proliferación de fibroblastos así como neovascularización.

- 3) Factores de crecimiento como TGF-beta, factor de crecimiento similar a la insulina-1, PDGF y CTGF (connective tissue growth factor) que interviene en la remodelación vascular y expansión de tejido conectivo.
- 4) Apoptosis de células epiteliales y regeneración epitelial alterada con señalización de integrinas promoviendo la remodelación de tejido fibrótico.
- 5) Angiogénesis y neovascularización.
- 6) Células madre mesenquimatosas y células progenitoras que intervienen en los mecanismos de reparación después de la lesión pulmonar.
- 7) Mutaciones en el gen de la telomerasa y de la proteína-C surfactante como causa de enfermedad pulmonar intersticial familiar².

Hay otros factores más que la fibrosis y reducción progresiva de la vasculatura que se encuentran involucrados en el desarrollo de hipertensión pulmonar en FPI. Un estudio reciente demostró que el depósito de hierro y la densidad capilar de septos alveolares, hallazgos histológicos asociados con remodelamiento postcapilar se asocian con presión sistólica del ventrículo derecho¹².

Los componentes patogénicos que se han reconocido en el proceso inflamatorio del remodelamiento vascular pulmonar incluyen los macrófagos, linfocitos T y B, células dendríticas, la presencia de citoquinas y quimiocinas circulantes, componentes de proteína viral (HIV-1 Nef), aumento en la expresión de factores de crecimiento (VEGF, PDGF) y factores de transcripción (NFAT: células T activadas del factor nuclear) contribuyen directamente al reclutamiento de células inflamatorias, a la proliferación de células endoteliales y del músculo liso. Otros procesos que intervienen en la remodelación vascular como la alteración en la regulación de los canales iónicos y mitocondriales producen un estado de resistencia celular a la apoptosis¹⁵. (Fig. 2)

La fibrosis con distribución perivascular puede afectar la capacitancia de los vasos y su habilidad para distribuir el flujo sanguíneo sin provocar un aumento en la presión. El proceso fibrótico también resulta en distorsión de la vasculatura (“cizallamiento” o “tensión tangencial”) que perpetúa los cambios vasculopáticos.¹⁶

Referente a esclerosis sistémica, las características principales de HP son mayor grado de fibrosis de la capa íntima principalmente de los pequeños vasos, ausencia de lesiones plexiformes, una mayor fibrosis/inflamación intersticial y perivascular y la presencia de cambios parecidos a la enfermedad venooclusiva pulmonar.¹⁷

De los diversos mediadores implicados en la patogénesis: hay sobreproducción de leucotrienos profibrogénicos por una regulación a la alta de 5-lipooxigenasa. Los leucotrienos a su vez acentúan mediadores como FNT-alfa, PDGF y FGF que todos están involucrados en el remodelamiento vascular y fibrosis pulmonar. Hay disminución de la expresión de la sintetasa de prostaciclina. Los niveles disminuidos de PGE2 llevan a una sobreexpresión de FNT-alfa y TGF-beta que intervienen en la deposición de colágeno intersticial y remodelamiento vascular pulmonar¹².

Las células clave en la remodelación vascular son células del músculo liso vascular (VSMC) y fibroblastos activados; los antígenos blanco identificados incluyen proteínas involucradas en la función del citoesqueleto, contracción celular y otras vías celulares. Anticuerpos contra el receptor tipo 1 de la angiotensina II y el receptor tipo A de la endotelina-1 en las células endoteliales se asocian con mayor severidad de la enfermedad.¹⁷

En la enfermedad pulmonar intersticial hay inflamación y destrucción del parénquima pulmonar principalmente a nivel del intersticio alveolar, estos cambios intersticiales resultan en la alteración de la capacidad de difusión que se puede exacerbar por una mala V/Q en algunos pacientes. La fibrosis intersticial y los infiltrados inflamatorios promueven la pérdida del lecho vascular pulmonar y compresión de pequeños vasos. La ablación vascular es común dentro de focos fibroblásticos y áreas de panal de abeja. También está reducida la capacitancia vascular pulmonar por la fibrosis cercana o por la proliferación compensatoria de los capilares anormales que carecen de la capa de elastina¹.

El ventrículo derecho es una pared delgada, cámara de baja presión que bombea la misma cantidad de volumen que el ventrículo izquierdo con el 25% del trabajo por la baja resistencia normal de la vasculatura pulmonar. La pared del ventrículo derecho se hipertrofia para mitigar el incremento de la presión intraluminal y minimizar el estrés de la pared. Este engrosamiento del ventrículo derecho se acompaña de hipertrofia de miocitos individuales, remodelamiento de la matriz extracelular miocárdica, alteraciones en el metabolismo de la glucosa y aumento compensatorio de la densidad capilar¹.

La hipertrofia del ventrículo derecho se estima que esté presente en el 50% de los pacientes con enfermedad pulmonar restrictiva. Generalmente la función sistólica miocárdica se preserva en pacientes con hipertensión pulmonar asociada a enfermedad pulmonar crónica. La función diastólica del ventrículo derecho se puede alterar en pacientes con enfermedad pulmonar crónica e hipertensión pulmonar; y es uno de los factores pronósticos más importantes en hipertensión pulmonar idiopática¹.

En cuanto a la fisiopatología de los pacientes con neumopatía intersticial no específica poco se ha estudiado al respecto. La remodelación de los vasos carece de la capa de elastina y disminuyen la complianza vascular; también se observó hipertensión pulmonar severa en ausencia de lesiones plexiformes y proliferación de células del músculo liso. La endotelina-1 causa vasoconstricción y proliferación celular del músculo liso y hay una sobreexpresión de endotelina-1 en las células epiteliales alveolares. Las células endoteliales disfuncionales muestran disminución de los vasodilatadores (prostaciclina, óxido nítrico, péptido intestinal vasoactivo)¹⁰.

- **Ecocardiograma**

El cateterismo cardiaco derecho es el estándar de oro para el diagnóstico de hipertensión pulmonar, ayuda a establecer la severidad y etiología de la misma, así como evaluar la vasoreactividad vascular para guiar tratamiento y pronóstico. Tiene baja morbi-mortalidad <1%. Se reserva para pacientes con enfermedad pulmonar crónica avanzada e hipertensión pulmonar “fuera de proporción”, para pacientes candidatos a trasplante pulmonar y aquellos pacientes que presentan episodios frecuentes de disfunción ventricular derecha¹².

De las desventajas de este procedimiento son que es invasivo, costoso y requiere de personal entrenado para su seguridad e interpretación precisa¹.

La valoración de la función sistólica ventricular derecha puede realizarse por diferentes técnicas de imagen en cardiología: ecocardiografía bidimensional y tridimensional, angiografía, ventriculografía isotópica y resonancia magnética. De todas ellas, la más disponible y ampliamente utilizada en la práctica clínica habitual es la ecocardiografía bidimensional, que además es la más barata y está exenta de riesgos¹³.

El ecocardiograma es una herramienta útil para diagnóstico de hipertensión pulmonar, sin embargo, el medir la presión sistólica de la arteria pulmonar es impreciso por ecocardiograma con una discrepancia de al menos 10 mmHg en pacientes con enfermedad pulmonar subyacente avanzada. Con un valor predictivo positivo muy pobre y puede llevar a un sobrediagnóstico de HP. La precisión se ve influenciada por gente obesa, con hiperinsuflación pulmonar y es operador dependiente. Factores que se ven influenciados de manera adversa con la medición es aumento del gas intratorácico, expansión de la caja torácica, alteraciones en la posición del corazón y esto interfiere en la habilidad de detectar y medir la velocidad de jet de regurgitación tricuspídea¹⁴.

Se deben usar varias ventanas acústicas y evaluar parámetros cualitativos y cuantitativos, los parámetros que se deben medir y reportar son: tamaño del

ventrículo derecho (VD), tamaño de la aurícula derecha, función sistólica del VD (cambio de área fraccional, TAPSE, estado miocárdico del índice de VD), presión sistólica de la arteria pulmonar¹⁴.

Vistas y ventanas de imagen esencial: 4-cámaras apical, 4-cámaras apical modificado, eje largo paraesternal izquierdo (PLAX), eje corto paraesternal (PSAX), afluencia paraesternal izquierda del VD, vistas subcostal.

La estimación de la presión sistólica de la arteria pulmonar por ecocardiograma transtorácico se basa en la velocidad pico de salida de chorro de regurgitación tricuspídea usando la ecuación simplificada de Bernoulli. Una velocidad de regurgitación tricuspídea de 2.9-3.4 m/s que corresponde a una presión sistólica de ventrículo derecho estimada de 37-50 mmHg se considera sugestiva de hipertensión pulmonar¹². (Fig. 3)

Otras variables ecocardiográficas que hacen sospechar hipertensión pulmonar es un tiempo de aceleración acortado de eyección ventricular derecho, aumento en la dimensión de las cavidades cardiacas derechas, forma y función anormal del septum interventricular, engrosamiento de la pared ventricular derecha y dilatación de la arteria pulmonar principal^{12,14}. (Fig. 4, 5).

No hay predictores ecocardiográficos clínicos útiles para el desarrollo de hipertensión pulmonar. Un estudio mostró que TRV/TVI (velocidad de regurgitación tricuspídea pico/tiempo de velocidad integral del tracto de salida) se correlaciona de manera significativa con resistencias vasculares periféricas aumentadas en hipertensión pulmonar. Un TRV/TVI >0.16 predice un mayor aumento de las resistencias vasculares periféricas^{5,14}.

El tiempo de aceleración de flujo pulmonar (AcT) se relaciona inversamente con la presión sistólica de la arteria pulmonar y la presión arterial pulmonar media. Un AcT bajo se puede relacionar de manera temprana con una enfermedad vascular pulmonar¹⁴.

La sensibilidad con el ecocardiograma transtorácico para hipertensión pulmonar es de 0.79-1 y especificidad de 0.6-0.98².

Los parámetros que usan para ver la función diastólica del ventrículo son las velocidades del flujo transtricuspídeo, la velocidad anular tricuspídea, el tiempo de desaceleración y el tiempo de relajación isovolumétrica.

La función ventricular derecha estimada por TAPSE presenta una excelente correlación con la fracción de eyección calculada por ventriculografía isotópica y resonancia magnética, como manifiestan diversos estudios¹².

El TAPSE es un indicador pronóstico en hipertensión pulmonar para la evaluación de la severidad de la enfermedad y respuesta al tratamiento. La TAPSE no sólo se configura como uno de los parámetros con mayor evidencia en la valoración de la función del ventrículo derecho, también se ha demostrado su implicación pronóstica en pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada¹³. (Fig. 6)

- **Imagen**

Por radiografía de tórax se ve engrosamiento de la arteria pulmonar central y pérdida del espacio retroesternal (Fig. 7). Los hallazgos que se observan por TAC son dilatación de la arteria pulmonar central, estrechamiento abrupto u oclusión de vasos pulmonares periféricos, hipertrofia del ventrículo derecho, aumento de aurícula y ventrículo derecho, arterias bronquiales dilatadas y un patrón en mosaico de atenuación debido a variabilidad en la perfusión pulmonar. En adultos la presencia de la arteria pulmonar principal distal en su diámetro >29 mm tiene valor predictivo positivo >95% y especificidad de 89%, un diámetro que sea mayor al de la aorta ascendente tiene valor predictivo positivo >95% y especificidad >90%^{1,11}. (Fig. 8)

En pacientes con fibrosis pulmonar, la dilatación de la arteria pulmonar puede ocurrir en ausencia de hipertensión pulmonar así que el diámetro de la arteria

pulmonar principal es un indicador poco fiable en este grupo de pacientes. Sin embargo, es más fiable la relación o proporción del diámetro de la arteria pulmonar y el diámetro de la aorta ascendente en pacientes con enfermedad pulmonar fibrótica¹¹.

El usar ecocardiograma y tomografía axial computarizada aumentan la precisión diagnóstica de hipertensión pulmonar ya que proveen información complementaria.

- **Pruebas de Función Respiratoria.**

Las pruebas de función respiratoria y gases arteriales ayudan a decir la contribución de la enfermedad pulmonar parenquimatosa; sin embargo, no se ha visto asociación entre pruebas de función respiratoria e hipertensión pulmonar.

En un estudio de pacientes con FPI la presencia de hipoxemia en reposo ($SpO_2 < 88\%$ o $PaO_2 < 55$) combinado con una $DLCO < 40\%$ identificaron la presencia de hipertensión pulmonar con un valor predictivo positivo de 87% y valor predictivo negativo de 82%. Otro estudio retrospectivo de 118 pacientes con FPI (40.7%) mostraron una correlación modesta entre $DLCO$ e hipertensión pulmonar, $DLCO < 30\%$ del predicho se asoció con el doble de la prevalencia de hipertensión pulmonar^{1,2}.

La capacidad al ejercicio es parte clave en la evaluación de hipertensión pulmonar. La prueba de ejercicio que más se usa es la caminata de 6 minutos y la prueba de ejercicio cardiopulmonar. La prueba de ejercicio cardiopulmonar es más útil en la detección de hipertensión pulmonar elevada en pacientes con enfermedad pulmonar crónica, ya que este aumento en la resistencia vascular pulmonar altera la respuesta vasodilatadora pulmonar inducida por el ejercicio resultando en un aumento de la presión arterial pulmonar, mayor alteración en V/Q con aumento de espacio muerto, disminución de la eficiencia de la ventilación (VE/VCO_2)¹.

En la caminata de 6 minutos el mejor parámetro que predice hipertensión pulmonar fue desaturación de oxígeno <85% con una sensibilidad del 100% y especificidad de 61.9%¹².

Las pruebas de función respiratoria otorgan evidencia objetiva de progresión de la enfermedad o estabilidad. En pacientes con esclerosis sistémica el detectar hipertensión arterial pulmonar o hipertensión pulmonar asociada a enfermedad pulmonar intersticial tiene determinación pronóstica y respuesta al tratamiento. La proporción de CVF/DLCO puede predecir hipertensión pulmonar en pacientes con esclerosis sistémica con enfermedad pulmonar fibrótica leve. El evaluar la capacidad al ejercicio puede apoyar un diagnóstico de disfunción del ventrículo derecho en enfermedad pulmonar crónica¹.

La enfermedad pulmonar crónica muestra incrementos discretos en la presión sistólica de la arteria pulmonar (3 mmHg por año) permitiendo una compensación adecuada. La hipertrofia del ventrículo derecho se estima que esté presente en el 50% de los pacientes con enfermedad pulmonar restrictiva.

El aumento de la resistencia vascular pulmonar es el sine qua non de disfunción de ventrículo derecho en enfermedad pulmonar crónica y el mecanismo por el que aumenta esta resistencia es por hipoxemia crónica y el trastorno vascular pulmonar a través de fibrosis y pérdida del parénquima¹.

El ecocardiograma transtorácico proporciona un gran número de medidas que se pueden usar para estimar el patrón hemodinámico del corazón derecho. El detectar de manera precoz hipertensión pulmonar tiene gran importancia pronóstica ya que su presencia se asocia con resultado adverso, así mismo, el hallar hipertensión pulmonar es útil por la necesidad de iniciar tratamiento con vasodilatadores, oxígeno suplementario y también para considerar de manera temprana trasplante pulmonar.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El desarrollo de hipertensión pulmonar durante el curso de la enfermedad pulmonar conlleva a disfunción ventricular derecha, observando un impacto negativo sobre el estado funcional y la calidad de vida de los pacientes portadores de FPI y está asociado con pobre supervivencia y mortalidad temprana.

La ecocardiografía es un excelente estudio diagnóstico no invasivo en pacientes con sospecha de hipertensión pulmonar, ya que permite determinar la presión sistólica de la arteria pulmonar.

No hay una sola medida ecocardiográfica capaz de diagnosticar HP de manera específica. Otros parámetros ecocardiográficos pueden ser útiles para determinar la repercusión sobre el ventrículo derecho, tales como índice de Tei, la excursión del plano tricúspide en sístole (TAPSE), onda S por Doppler tisular del anillo tricúspide.

Se ha visto una buena correlación entre disfunción diastólica miocárdica del ventrículo derecho y aumento en la presión sistólica de la arteria pulmonar. Por lo anterior, la ecocardiografía es de gran utilidad para determinar el grado de HP, la repercusión sobre el ventrículo derecho y excluir causa cardíaca izquierda o determinar otras etiologías.

El presente estudio pretende determinar el comportamiento de las variables de función ventricular derecha por ecocardiografía en las diferentes variedades de neumopatía intersticial difusa (FPI, NINE y AAE).

III. JUSTIFICACIÓN

La mayoría de la información existente relacionada a disfunción ventricular derecha en las diversas variedades de neumopatía intersticial es escasa y sólo analiza el subtipo de FPI y su relación con HP, sin embargo, otros aspectos de la disfunción ventricular derecha así como el resto de los subtipos de neumopatía intersticial quedan poco explorados, por lo que es de vital importancia el conocimiento del comportamiento de otras variables ecocardiográficas ya que es bien sabido que la disfunción ventricular derecha y su correlación con la HP conlleva a gran morbi-mortalidad en esta población.

El presente estudio servirá de base para un mejor entendimiento de la función del ventrículo derecho y su asociación con las variedades más frecuentes de neumopatía intersticial (FPI, AEE, NINE) lo que contribuiría al desarrollo de ciertas conductas de evaluación diagnóstica inicial y terapéutica que permitan atenuar este riesgo y prevenir complicaciones crónicas con repercusión en la función pulmonar y en la calidad de vida, así como la necesidad de crear nuevos proyectos para la evaluación de factores pronósticos de dichas patologías respiratorias.

Hasta la fecha, no hay predictores ecocardiográficos clínicos útiles para el desarrollo de hipertensión pulmonar. Es el primer estudio prospectivo diseñado específicamente para demostrar que los parámetros ecocardiográficos de enfermedad vascular pulmonar pueden predecir el desarrollo subsecuente de hipertensión pulmonar en pacientes con esclerosis sistémica. Nuevos índices ecocardiográficos pueden ser de utilidad para estadificación de riesgo en estos pacientes antes de que se establezca hipertensión pulmonar severa.

IV. OBJETIVOS

- **Primario**

Evaluar la presencia de hipertensión pulmonar y otras variables ecocardiográficas de disfunción ventricular derecha (TAPSE, diámetro diastólico del ventrículo derecho, grosor de la pared libre del ventrículo derecho, tiempo de aceleración del tracto de salida del ventrículo derecho y el tronco de la arteria pulmonar) en pacientes con diagnóstico de Neumopatía Intersticial Difusa (FIP, NINE, AAE).

- **Secundarios**

1) Evaluar si existe correlación entre las pruebas de función respiratoria con hipertensión pulmonar y demás variables de disfunción del VD previamente señaladas en pacientes con neumopatía intersticial difusa (NID).

2) Describir la frecuencia de enfermedades del tejido conectivo en pacientes con NID y el grado de afección pulmonar con hipertensión pulmonar y variables ecocardiográficas de disfunción ventricular derecha.

V. MATERIAL Y MÉTODOS

- Diseño del estudio

Retrospectivo y descriptivo.

- Universo, lugar y periodo de estudio

En el periodo comprendido de Enero a Diciembre de 2011 se realizó una revisión de expedientes clínicos a pacientes con diagnóstico de envío de NID los cuales se les realizó ecocardiograma transtorácico en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”, en el Servicio de Hemodinamia y Ecocardiografía. Ciudad de México, Distrito Federal.

- Criterios de Inclusión

Pacientes mayores de 15 años de edad con diagnóstico de envío de NID y los cuales tengan registro de ecocardiograma transtorácico en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

- Criterios de Exclusión

Pacientes que presenten comorbilidades asociadas que influyan en los resultados del ecocardiograma transtorácico (disfunción diastólica y/o sistólica del ventrículo izquierdo, valvulopatías, otras enfermedades pulmonares restrictivas y/u obstructivas diferentes a NID, tromboembolia pulmonar aguda o crónica y otras causas de hipertensión pulmonar que no pertenezcan al grupo III de acuerdo a la clasificación de Dana Point), o simplemente que se haya descartado el diagnóstico de neumopatía intersticial difusa durante su evolución.

- Criterios de Eliminación

Pacientes que no contaran con el expediente clínico completo.

A todos los pacientes se les practicó un ecocardiograma transtorácico, se utilizó un equipo de la compañía Philips modelo iE33, se midieron parámetros de función sistólica y diastólica de ambos ventrículos, enfatizando en presión sistólica de arteria pulmonar (PSAP), diámetro diastólico de ventrículo derecho (DDVD),

grosor de la pared libre del ventrículo derecho, incursión del anillo valvular tricuspídeo en sístole (TAPSE, por sus siglas en ingles), tiempo de aceleración en tracto de salida del ventrículo derecho y diámetro del tronco de la arteria pulmonar a nivel del anillo valvular.

Los pacientes que ingresaron al estudio contaban con pruebas funcionales respiratorias, tales como volumen residual, capacidad vital forzada, capacidad pulmonar total, difusión de monóxido de carbono, presión arterial de oxígeno y saturación arterial de oxígeno, y tomografía computada de alta resolución para clasificar la neumopatía intersticial de acuerdo a los criterios de la American Thoracic Society.

➤ Descripción de variables de interés.

Presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP): la estimación por ecocardiograma transtorácico se basa en la velocidad pico de salida de chorro de regurgitación tricuspídea usando la ecuación simplificada de Bernoulli. El umbral para considerar diagnóstico es ≥ 36 mmHg propuesto por la Sociedad Europea de Cardiología⁴.

Incursión del anillo valvular tricuspídeo en sístole (TAPSE): mide la distancia de la excursión sistólica del plano anular de la tricúspide en su plano longitudinal, su corte < 16 mm indica disfunción sistólica del VD¹⁸.

Diámetro diastólico del VD (DDVD): al final de la diástole con la ventana de 4-cámaras apical, un diámetro > 42 mm desde la base y > 35 mm medido a la mitad indica dilatación del VD¹⁸.

Engrosamiento de la pared del VD: se mide al final de la diástole en la vista apical, un engrosamiento mayor de 5 mm indica hipertrofia del VD y sugiere sobrecarga de presión del VD en ausencia de otras patologías¹⁸.

Tracto de salida del VD: incluye el infundíbulo subpulmonar o cono y la válvula pulmonar. Diámetro >27 mm al final de la diástole a nivel de la inserción de la válvula pulmonar (diámetro distal) indica dilatación¹⁸.

Tiempo de aceleración del tracto de salida del VD: se usa cuando la velocidad tricuspídea no se puede estimar, un valor <105 ms es sugestivo de HP¹⁸.

Espirometría: prueba básica de función mecánica respiratoria, sirve para ver el tamaño de los pulmones y el calibre de los bronquios. Equipo Jaeger Master Screen Body. Estándar ATS/ERS 2005¹⁹.

Pletismografía corporal: prueba de función respiratoria que tiene como objetivo la medición de volúmenes pulmonares (cuantificación absoluta de la capacidad funcional residual, capacidad pulmonar total y del volumen residual). Este método se basa en la Ley de Boyle. Equipo Jaeger Master Screen Body. Estándar ATS/ERS 2005¹⁹.

Difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO): prueba de función respiratoria que mide las propiedades de la membrana alvéolocapilar para el intercambio de oxígeno desde el aire alveolar hasta los eritrocitos en los capilares alveolares. Equipo MS-PFT Analyzer unit en el Jaeger Master Screen Body. Estándar ATS/ERS 2005¹⁹.

Volumen Residual (VR): es el volumen de aire contenido en los pulmones después de una exhalación completa, sin importar desde que volumen pulmonar previo se inició la exhalación¹⁹.

Capacidad Vital Forzada (CVF): es el volumen exhalado con máximo esfuerzo desde un punto de inspiración máxima¹⁹.

Capacidad Pulmonar Total (CPT): es el mayor volumen de aire contenido en los pulmones después de una inspiración máxima¹⁹.

Presión parcial arterial de oxígeno (PaO₂): es la presión de las moléculas de oxígeno libres disueltas en la sangre que no se encuentran combinadas con la hemoglobina y se expresan en milímetros de mercurio (mmHg)²⁰

Saturación de oxígeno (SpO₂): es el contenido de oxígeno de una muestra de sangre expresado como porcentaje de su capacidad del total inspirado²⁰.

Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI): enfermedad pulmonar parenquimatosa crónica, progresiva y fibrosante que se caracteriza histopatológicamente por un patrón de neumonía intersticial usual¹².

Alveolitis Alérgica Extrínseca (AAE): también conocida como neumonitis por hipersensibilidad, es una entidad pulmonar que se caracteriza por la presencia de una respuesta inflamatoria monocelular en forma difusa del parénquima pulmonar y la vía aérea pequeña secundaria a la exposición de una gran variedad de partículas orgánicas²¹.

Neumopatía Intersticial No Específica (NINE): neumopatía intersticial idiopática que no cumple criterios de neumonía intersticial usual, neumonía intersticial descamativa ni de neumonía intersticial aguda y que cursa con un patrón histopatológico caracterizado por grados variables de inflamación y fibrosis²².

Enfermedades del Tejido Conectivo (ETC): enfermedades inflamatorias sistémicas que causan degeneración fibrinoide intersticial, se incluyen LES, ES, polimiositis/dermatomiositis, AR, poliarteritis nodosa, fiebre reumática⁵.

VI. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Al ser un estudio de tipo descriptivo en donde la herramienta de trabajo es el expediente clínico y sin ningún tipo de intervención directa sobre los pacientes no se requiere carta de consentimiento informado.

La información obtenida del expediente clínico se mantendrá con estricta confidencialidad en base a la Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012 del expediente clínico.

VII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis descriptivo (análisis univariado), las variables se describen de acuerdo a su naturaleza y distribución; las cuantitativas con medias y desviación estándar en el caso de una distribución paramétrica y con medianas e intervalos intercuartiles en el caso de no tener dicha distribución; y las cualitativas como frecuencias y porcentajes.

Para la comparación (análisis bivariado) en el caso de la distribución normal se usó la prueba t de student, en el caso de la distribución no normal se usó la prueba U de Mann-Whitney, y para la comparación de frecuencias la prueba χ^2 .

Por otro lado, se valoró correlación de las variables clínicamente significativas con prueba de Spearman o de Pearson de acuerdo a su distribución.

Se consideró como significativo a un valor de $p < 0.05$.

La información fue capturada en una hoja de cálculo de Microsoft Excel 97-2003 (.xls) y analizada con el programa estadístico STATA versión 12.

VIII. RESULTADOS

De la revisión de expedientes y ecocardiogramas del año 2011 con diagnóstico de envío de neumopatía intersticial difusa (NID), se obtuvieron un total de 115 pacientes, de los cuales no se lograron encontrar 16 expedientes quedando 99 pacientes. Al realizar la revisión de dichos expedientes se descartó el diagnóstico de neumopatía intersticial difusa en 9 pacientes, por lo que en conclusión quedaron 90 pacientes de los cuales se realizó un análisis descriptivo que a continuación detallamos.

De manera inicial en el análisis decidimos valorar la distribución por frecuencia de las diferentes variedades de neumopatía intersticial que presentó esta población (Cuadro 1).

De lo anterior obtuvimos que por orden de frecuencia las principales variedades fueron: fibrosis pulmonar idiopática (FPI), alveolitis alérgica extrínseca aguda (AAE) y neumopatía intersticial no específica (NINE), que juntas forman el 54.45% de la muestra total.

Se describieron las variables sociodemográficas, ecocardiográficas y de fisiología pulmonar de interés en esas 3 variedades de neumopatía intersticial difusa.

Variables Sociodemográficas: La edad se distribuyó de la siguiente manera: en FPI la media fue de 61.6 +/-10.8 (DE), en AAE de 49.3 +/-10.4 y en NINE de 56 +/-9.5. En cuanto al sexo en FPI 14 pacientes (82.35%) fueron hombres y 3 (17.65%) mujeres, en AAE 4 pacientes (23.53%) fueron hombres y 13 (76.47%) mujeres y en NINE 5 (33.33%) fueron hombres y 10 (66.67%) fueron mujeres.

Variables Ecocardiográficas: Se analizaron las variables ecocardiográficas de interés en los tres grupos antes mencionados y se compararon entre sí. Al comparar el grupo de FPI contra AAE, se encuentra que el grupo de FPI tiene de manera significativa: mayor presión sistólica de la arteria pulmonar (tanto

expresada de forma cuantitativa como dicotómica con punto de corte de >40 mmHg), mayor diámetro diastólico del ventrículo derecho (tanto expresado de forma cuantitativa como dicotómica con punto de corte de >30 mm), mayor grosor de la pared del ventrículo derecho (únicamente de forma dicotómica con punto de corte de >5 mm) y tiempo acortado de aceleración del tracto de salida del ventrículo derecho (TSVD) por Doppler pulsado (sólo cuando se expresa de forma cuantitativa) (Cuadro 2).

Cuando se compara el grupo FPI contra NINE, se encuentra que el grupo de FPI tiene de manera significativa: mayor presión sistólica de la arteria pulmonar (en este caso sólo cuando se expresa de forma dicotómica), mayor diámetro diastólico del ventrículo derecho (tanto de forma continua como dicotómica), mayor grosor de la pared (sólo de forma dicotómica) y en esta comparación ya no se encontró diferencia significativa en el tiempo de aceleración del TSVD por Doppler pulsado, aunque también parece estar más reducido en el grupo de FPI (Cuadro 3).

Finalmente, al comparar los grupos AAE y NINE, se observa que prácticamente son grupos iguales, a excepción del diámetro diastólico del ventrículo derecho el cual se encuentra más aumentado en el grupo AAE, sin embargo esto sólo se observa de manera significativa en la forma cuantitativa no siendo así en la dicotómica (Cuadro 4).

Variables de Fisiología Pulmonar: se analizaron las variables de función respiratoria de interés en las tres variedades de NID y se compararon entre sí. Se analizaron los valores de espirometría (FEV1, FVC y FEV1/FVC, sugiriendo restricción cuando la FVC <70% con relación FEV1/FVC normal).

En la mayoría de los pacientes se realizó mediciones de los volúmenes pulmonares para un diagnóstico fisiológico preciso y cuando la información de la espirometría no era concluyente. La pletismografía no se realizó en aquellos pacientes con enfermedad grave que no pueden suspender el uso de oxígeno.

Para los valores de pletismografía se informa el promedio de las 3 maniobras aceptables para FRCpleth, IC y ERV; para VC se reporta el valor más alto; para la TLC y RV se reporta el valor de RV mas la VC mas grande. Para la confirmación y cuantificación de restricción pulmonar se considera diagnóstica cuando se encuentra TLC y VR <80% para ambas variables (TLC normal= 80-120%).

Respecto a la prueba de DLCO se utilizó la técnica de una sola respiración (DLCO_{SB}) mediante entrenamiento técnico especializado. La interpretación de la DLCO también se realizó a partir de una comparación directa con los valores normales o predichos. Una disminución de la DLCO se define cuando está por debajo del límite inferior de normalidad (LIN), para el cual también se recomienda la percentil 5 (p5). Para graduar la gravedad se recomienda definir disminución leve con DLCO >60% y <LIN, disminución moderada de 40 a 60% y grave cuando es menor al 40% del predicho.

Lo que se observa al comparar los grupos de FPI y NINE es que existe una tendencia en los pacientes con FPI de tener todas las pruebas de función respiratoria más bajas a excepción de la capacidad vital forzada (CVF) en litros y porcentaje, sin embargo en ninguna de estas variables existió una diferencia estadísticamente significativa (Cuadro 5).

Al comparar los grupos FPI y AAE se observa el mismo comportamiento de la comparación anterior, sin embargo aquí si se alcanza significancia estadística en las variables volumen residual (VR) y capacidad pulmonar total (CPT), ambas más disminuidas en el grupo FPI (Cuadro 6). En cuanto a los grupos AAE y NINE no se observa ninguna diferencia en ambos grupos y prácticamente se comportan de manera similar (Cuadro 7).

Así mismo, se valoró si existía un trastorno autoinmune como causa de las tres variedades previamente mencionadas; se observó que en AAE y en FPI no existen trastornos autoinmunes, sin embargo de los 15 pacientes con NINE en 12 se encontraron enfermedades autoinmunes de base, que en la mayoría de los casos

fue esclerosis sistémica (7 de los 12 pacientes). Lo anterior se detalla en el Cuadro 8.

Se realizó un análisis de correlación de la DLCO y la PSAP en el grupo compuesto por AAE, NINE y FPI y en cada variedad por separado, donde se observa que existe cierta tendencia de correlación sin llegar a tener significancia estadística en todos los grupos a excepción de AAE (Cuadro 9).

Lo mismo sucede respecto al análisis de correlación entre PaO₂ y la PSAP, sin embargo en esta ocasión se observa significancia estadística en el grupo de NINE (Cuadro 10).

En el análisis de correlación de la SaO₂ y la PSAP se presenta el mismo comportamiento anteriormente observado, alcanzando significancia estadística tanto en el grupo NINE como en el compuesto por AAE, NINE y FPI (Cuadro 11).

Por último, se realizó una correlación entre la PSAP y el resto de las variables de morfología y función ventricular derecha (diámetro diastólico del ventrículo derecho, pared del ventrículo derecho, diámetro del tronco de la arteria pulmonar, tiempo de aceleración del tracto de salida del ventrículo derecho y el TAPSE) en las mismas poblaciones de NID (Cuadro 12).

Se observa que en el grupo de AAE, NINE y FPI no existen correlaciones significativas en todas las variables a excepción del TAPSE, en las variedades por separado se observa un comportamiento similar, sin embargo se diluye la significancia estadística.

IX. DISCUSIÓN

El estudio actual intenta describir la hipertensión pulmonar y los valores de morfología y función ventricular derecha en pacientes con Neumopatía Intersticial Difusa (NID), tomando en cuenta variables sociodemográficas, de fisiología pulmonar y la presencia de enfermedades autoinmunes en pacientes mexicanos y a una altura de la Ciudad de México (2240 msnm).

En la literatura que se revisó, la mayoría de los artículos referentes a NID en el contexto de la ecocardiografía del ventrículo derecho (VD) solo hablan de hipertensión pulmonar (HP) en fibrosis pulmonar idiopática o como grupo en general de NID, y no toman en cuenta otras variables ecocardiográficas de morfología y función del ventrículo derecho, así como las diferentes variedades de NID.

En nuestros resultados encontramos que existe gran heterogeneidad en el grupo de NID en cuanto al comportamiento de las variables ecocardiográficas de función ventricular derecha, interpretando que esta enfermedad no debe expresarse en forma global con respecto a las variables ecocardiográficas del VD sino por separado en cuanto a sus diferentes variedades.

Aparentemente el grupo más afectado es el que cuenta con el componente de fibrosis, de manera clásica la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), con mayor Cor Pulmonale crónico, incremento de PSAP y posiblemente mayor disfunción del VD.

Por otro lado, aparentemente la alveolitis alérgica extrínseca aguda (AAE) parece ser el otro espectro de la enfermedad la cual no presenta prácticamente ninguna alteración en la morfología y función del VD. Y en cuanto al grupo de neumonía intersticial no específica (NINE), esta variedad puede quedar como un grupo intermedio entre FPI y AAE, ya que si bien no tienen datos de Cor Pulmonale crónico como en FPI sí parece tener mayor PSAP al compararlo con AAE. Sin

embargo, lo anterior debe ser corroborado ampliando el tamaño de nuestra muestra.

En cuanto a los trastornos autoinmunes que se encuentran en las variedades de NID manejadas, se observa que solo en NINE existen dichas enfermedades, siendo la esclerosis sistémica la enfermedad más frecuente, estos resultados son similares a los encontrados en otros estudios.

Se sabe que existe correlación negativa entre PSAP y DLCO en las neumopatías intersticiales difusas de tal manera que un descenso de la DLCO que no se correlacione con una disminución de las pruebas de función respiratoria se debe descartar la presencia de hipertensión pulmonar o progresión de la misma, o bien que se haya añadido EPOC. Sin embargo, esta correlación no se debería generalizar para todos los subtipos de NID, ya que como se observó en los resultados esta correlación solo se presenta en las poblaciones con NINE, FPI y en el grupo compuesto por FPI, NINE y AAE, no siendo así en la población de AAE donde no se observa ninguna correlación, lo anterior debe ser corroborado con mayor tamaño muestral y ajustarse con un modelo multivariado; sin embargo, puede dar una idea de la gran variabilidad de los diferentes espectros de NID. Lo mismo sucede al realizar la correlación de SaO_2 y PaO_2 con la PSAP.

Nuestros resultados muestran una importante correlación entre hipertensión pulmonar y las demás variables ecocardiográficas de morfología y función del ventrículo derecho, tomando en cuenta que la literatura menciona que la presencia de hipertensión pulmonar es un factor de mal pronóstico en NID (de manera principal en FPI) conllevando aumento de la morbi-mortalidad, y es muy posible que las otras variables ecocardiográficas de morfología y función ventricular derecha (pared y dilatación del VD, TAPSE, índice Tei, onda S y FAC) puedan tener un valor pronóstico parecido o mejor a la hipertensión pulmonar.

X. CONCLUSIONES

Nuevos índices ecocardiográficos pueden ser de utilidad para estadificación de riesgo antes de que se establezca hipertensión pulmonar.

La información obtenida en el análisis de las variables ecocardiográficas entre los diferentes subtipos de neumopatía intersticial permite comentar que el comportamiento o la repercusión de ésta sobre la circulación pulmonar y ventrículo derecho no observan un comportamiento uniforme: el grupo más afectado es FPI con mayor hipertensión pulmonar y disfunción del ventrículo derecho. La AAE no presenta ninguna alteración en la morfología y función del VD.

Por todo lo anteriormente expuesto, debemos pensar en la necesidad de ampliar nuestra valoración ecocardiográfica de estos pacientes y no sólo tomar en cuenta el valor de la presión sistólica de la arteria pulmonar como aislado sino de manera integral con otras variables de función y morfología del ventrículo derecho, además de individualizar los resultados obtenidos de acuerdo a la variedad de NID de la que se esté estudiando.

XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Todd M. Kolb, MD, PhD, Paul M. Hassoun, MD. Right Ventricular Dysfunction in Chronic Lung Disease. *Cardiol Clin* 30, 2012:243–256.
2. J. Behr and J.H. Ryu. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2008; 31: 1357–1367.
3. Laura C Price, Stephen J Wort, Simon J Finney, Philip S Marino, Stephen J Brett. Pulmonary vascular and right ventricular dysfunction in adult critical care: current and emerging options for management: a systematic literature review. *Critical Care* 2010, 14:R169.
- 4.. Shunji Yoshida. Pulmonary Arterial Hypertension in Connective Tissue Diseases. *Allergology International*. 2011;60:405-409.
- 5.. Simone Frea, Michele Capriolo, Walter Grosso Marra, Margherita Cannillo, Enrico Fusaro, Daniela Libertucci, Mara Morello, and Fiorenzo Gaita. Echo Doppler Predictors of Pulmonary Artery Hypertension in Patients with Systemic Sclerosis. *Echocardiography* 2011;28: 860-869.
- 6.. Avram Goldberg, MD. Pulmonary Arterial Hypertension in Connective Tissue Diseases. *Cardiology in Review* 2010;18: 85–88.
7. Shikha Mittoo MD, Thomas Jacob MD, Andrea Craig BS, Zoheir Bshouty MD. Treatment of Pulmonary hypertension in patients with connective tissue disease and interstitial lung disease. *Can Respir J* 2010;17(6):282-286.
8. Emmanuel Weitzenblum, M.D. Ari Chaouat, M.D. Matthieu Canuet, and Romain Kessler, M.D Pulmonary Hypertension in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Interstitial Lung Diseases. *Semin Respir Crit Care Med* 2009;30:458–470.
9. D. Papakosta • G. Pitsiou • Z. Daniil • M. Dimadi • E. Stagaki. Prevalence of Pulmonary Hypertension in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Correlation with Physiological Parameters. *Lung* 2011;189:391–399.
10. Robert W. Hallowell, Robert M. Reed, Mostafa Fraig, Maureen R. Horton. Severe Pulmonary Hypertension in Idiopathic Nonspecific Interstitial Pneumonia. *Pulmonary Circulation*. 2012. Vol. 2.

11. Claudia Grosse, Alexandra Grosse. CT Findings in Diseases Associated with Pulmonary Hypertension: A Current Review. *RadioGraphics* 2010; 30:1753–1777.
12. Georgia Pitsiou a Despina Papakosta a Demosthenes Bouros. Pulmonary Hypertension in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Review. *Respiration* 2011;82:294–304.
13. Jesper Kjærgaard. Assessment of Right Ventricular Systolic Function by Tissue Doppler Echocardiography. *Dan Med J* 2012;59(3): B4409.
14. Luke S. Howard, Julia Grapsa, David Dawson, Michael Bellamy, John B. Chambers. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension: standard operating procedure. *Eur Respir Rev* 2012; 21: 125, 239–248.
15. Paul M. Hassoun, Luc Mouthon, et al. Inflammation, Growth Factor, and Pulmonary Vascular Remodeling. *Journal of the American College of Cardiology*. Vol. 54, No1, 2009.
16. Steven D. Nathan, Vicent Cottin. Pulmonary Hypertension in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Eur Resp Monogr*. 2012;57:148-160.
17. Paul M. Hassoun, Britta Maurer, Oliver Distler. Pulmonary Arterial Hypertension in Connective Tissue Diseases. *Eur Resp Monogr* 2012;57:42-57.
18. Lawrence G. Rudski, MD, FASE, Chair, Wyman W. Lai, MD, MPH, FASE, Jonathan Afilalo, MD, Msc, et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:685-713.
19. V. Brusasco, R. Crapo and G. Viegi. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; 26: 948–968.
20. J M B Hughes. Pulmonary function: the basics. *Medicine*. 2007;36:3
21. Moises Selman, Annie Pardo, and Talmadge E. King, Jr Hypersensitivity Pneumonitis Insights in Diagnosis and Pathobiology. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 186 (4): 314–324.
22. Brent Wayne Kinder, MD, MS. Nonspecific Interstitial Pneumonia. *Clin Chest Med*. 2012; 33: 111–121

XII. ANEXOS

FIGURAS.

Tabla 1. Clasificación actualizada de la Hipertensión Pulmonar (Dana Point 2008)

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

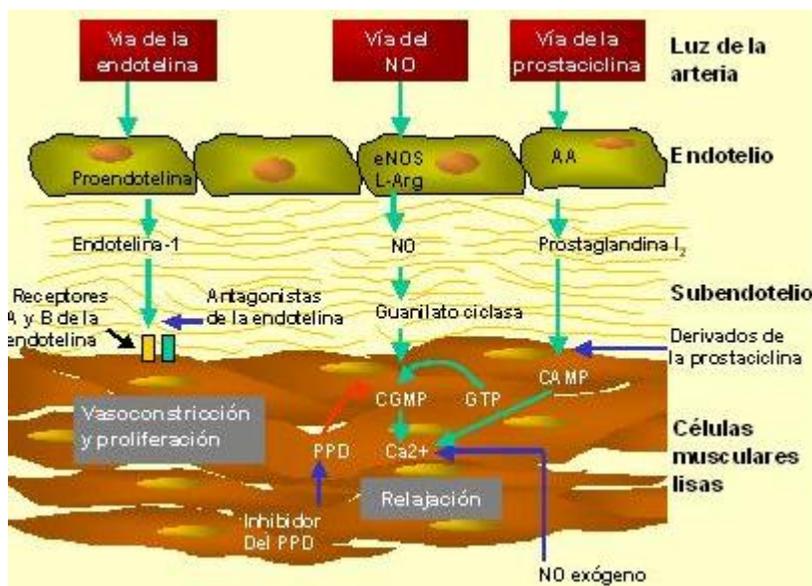


Figura 1. Principales vías que intervienen en la proliferación y contracción anormal de las células del músculo liso de la arteria pulmonar en los pacientes con HAP. FDE: fosfodiesterasa; AMPc: adenosina monofosfato cíclico; GMPc: monofosfato de guanosina cíclico; GTP: guanosina 5-trifosfato; AA: ácido araquidónico; eNOS: óxido nítrico sintasa endotelial

Figura 2. Mecanismos fisiopatológicos comunes en el remodelamiento vascular y de parénquima en enfermedad pulmonar intersticial e hipertensión pulmonar. PDGF: factor de crecimiento derivado de plaquetas; CTGF: factor de crecimiento de tejido conectivo; TGF: factor de crecimiento transformante; sGC: ciclasa guanilyl soluble; cGMP: monofosfato de guanosina cíclico.

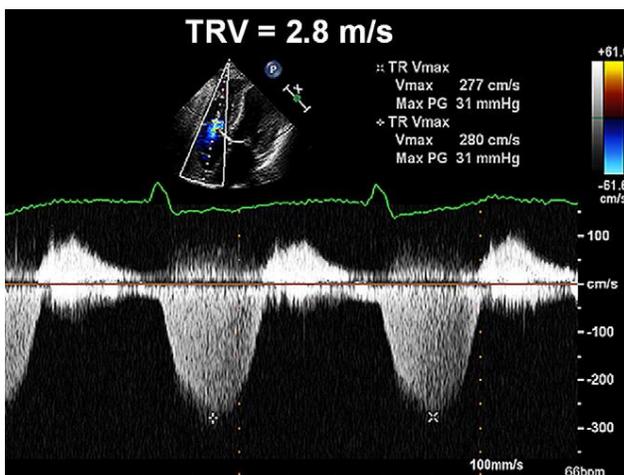
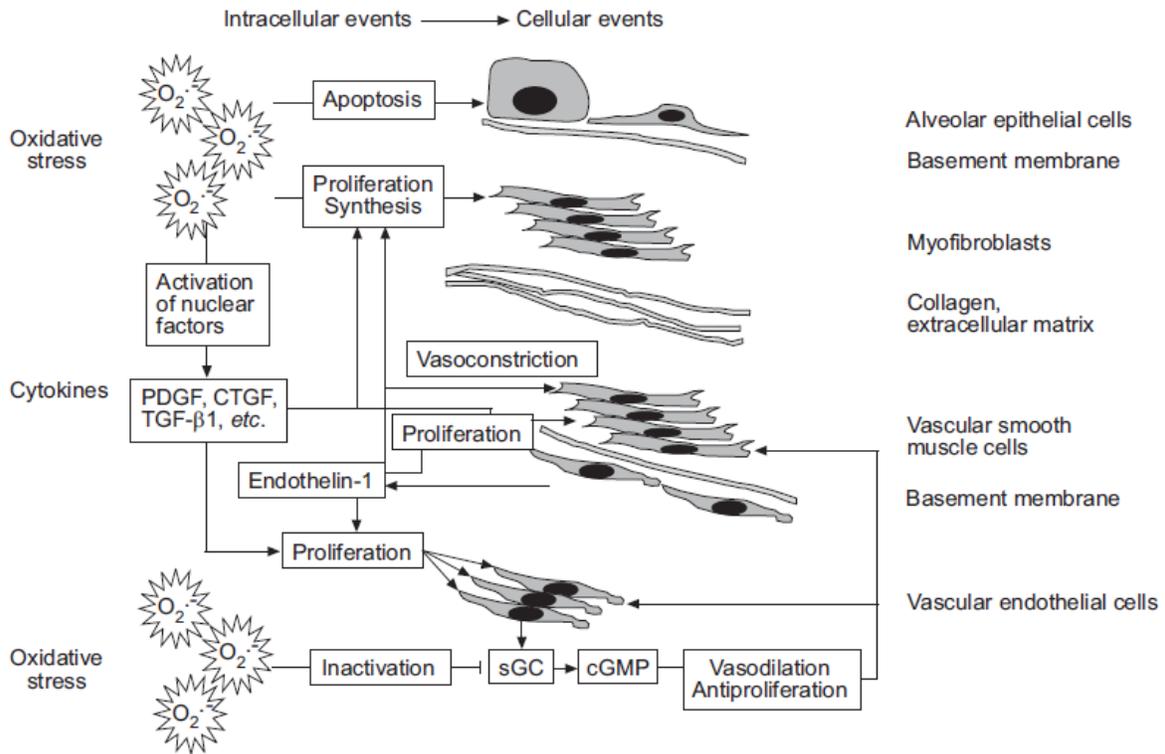


Figura 3. Determinación de la presión sistólica de la arteria pulmonar mediante ecocardiografía doppler. Onda continua espectral de regurgitación tricuspídea que corresponde al gradiente de presión ventricular derecho-auricular derecho.

Figura 4. Medición al final de la diástole de engrosamiento de la pared ventricular derecha.

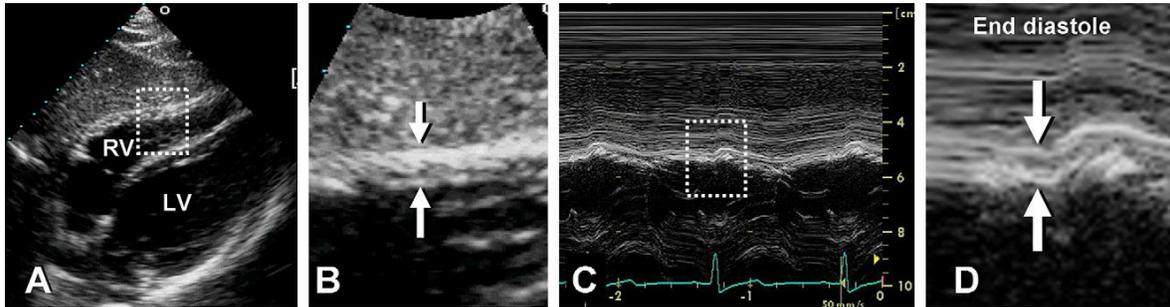


Figura 5. Medición del tracto de salida del ventrículo derecho a nivel proximal o subvalvular (RVOT-Prox) y a nivel distal de la válvula pulmonar (RVOT-Distal).

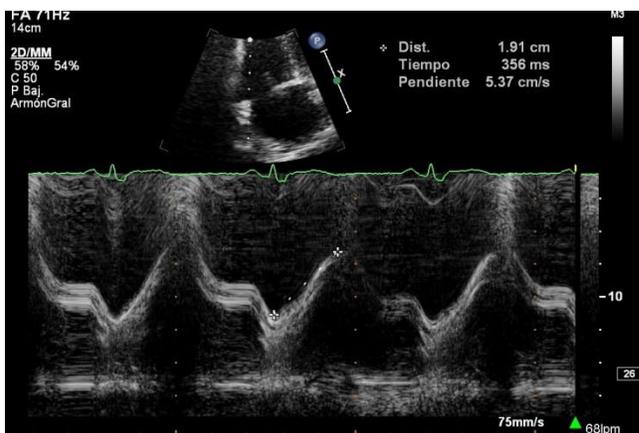
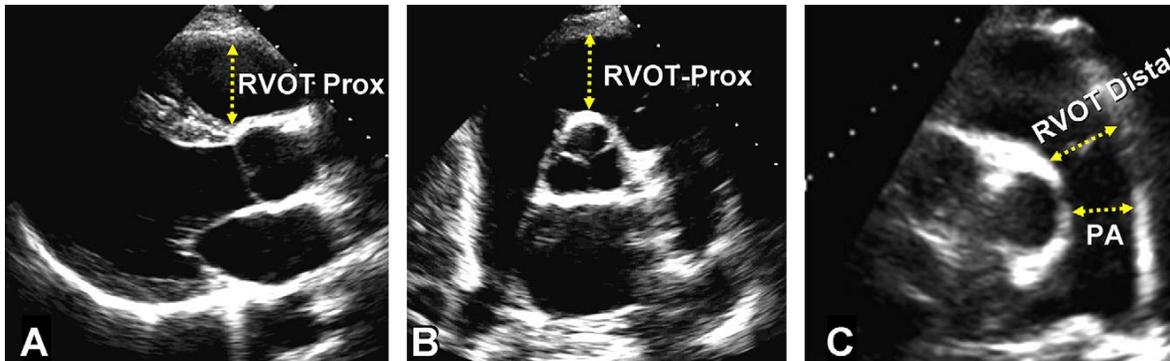


Figura 6. Medición de la excursión sistólica del plano anular de la tricúspide (TAPSE).

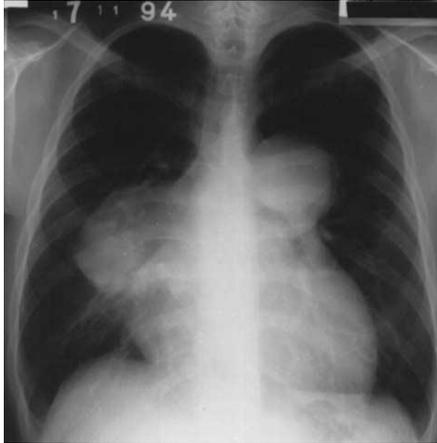
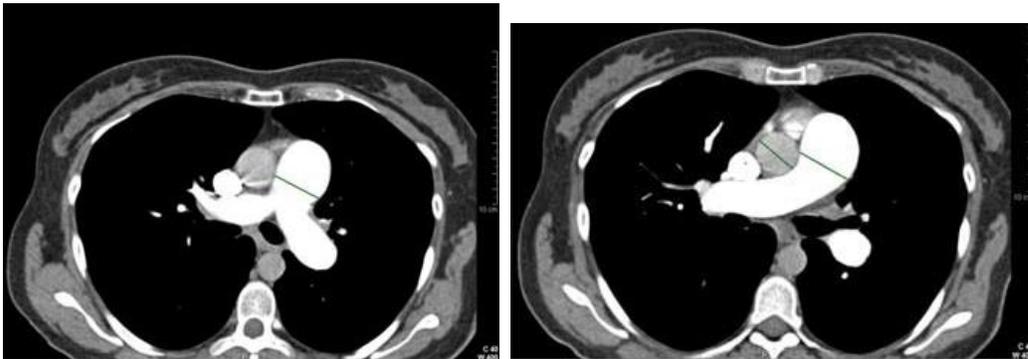


Figura 7. Radiografía de tórax que muestra una dilatación masiva de ambas arterias pulmonares y crecimiento ventricular derecho.

Figura 8. Diámetro del tronco de la arteria pulmonar. Mediciones de hipertensión pulmonar en tomografía de tórax.



CUADROS.

Cuadro 1. Frecuencia de las diferentes variedades de Neumopatía Intersticial Difusa

VARIEDAD DE NEUMOPATÍA INTERSTICIAL DIFUSA (NID)	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI)	17	18.89
Alveolitis Alérgica Extrínseca Aguda (AAE)	17	18.89
Neumonía Intersticial No Específica (NINE)	15	16.67
Fibrosis Pulmonar Secundaria	10	11.11
Alveolitis Alérgica Extrínseca Crónica	6	6.67
Variedad no especificada	6	6.67
Neumonía Intersticial No Específica Fibrótica	4	4.44
Neumonía Intersticial Linfoidea	3	3.33
Bronquiolitis Respiratoria	3	3.33
Bronquiolitis Respiratoria Folicular	2	2.22
Neumonía Organizada Criptogénica	2	2.22
Fibrosis Pulmonar Idiopática + Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (Síndrome combinado)	2	2.22
Bronquiolitis Respiratoria Constrictiva	1	1.11
Bronquiolitis Respiratoria más Fibrosis Pulmonar	1	1.11
Neumonía Organizada Criptogénica + Neumonía Intersticial No Específica	1	1.11
TOTAL	90	100

Cuadro 2. Comparación de las variables ecocardiográficas entre FPI y AAE

VARIABLES ECOCARDIOGRÁFICAS	POBLACIÓN FPI (n=17)	POBLACIÓN AAE (n=17)	P
PSAP (mmHg) *	43 (40-56)	30 (26-46)	0.02
PSAP >40mmHg °	13 (76.4)	6 (35.2)	0.01
TAPSE (mm) +	19 +/- 2.8	21.8 +/- 4.4	0.16
TAPSE <16mm °	1 (6.2)	0	0.3
Diámetro diastólico del VD (mm) +	30.1 +/- 5.4	26.3 +/- 3.4	0.02
Diámetro diastólico del VD >30 mm °	8 (53.3)	2 (11.7)	0.01
Grosor de pared del VD (mm) +	5.7 +/- 1.5	5.1 +/- 1	0.17
Grosor de pared del VD >5mm °	10 (66.6)	5 (29.4)	0.03
Tiempo de aceleración del TSVD (ms) *	105.5 (94.5-108)	132.5 (111-139)	0.03
Tiempo de aceleración del TSVD <95 °	4 (25)	2 (12.5)	0.36
Tronco de la arteria pulmonar (mm) *	26.5 (24.5-31)	25 (23-28)	0.2
Tronco de la arteria pulmonar >30mm °	3 (25)	2 (14.2)	0.48

+ Media +/-DE

*** Mediana (IIC)**

° Frecuencia (%)

Cuadro 3. Comparación de las variables ecocardiográficas entre FPI y NINE

VARIABLES ECOCARDIOGRÁFICAS	POBLACIÓN FPI (n=17)	POBLACIÓN NINE (n=15)	P
PSAP (mmHg) +	47.9 +/- 16.7	39.3 +/- 15.1	0.13
PSAP >40mmHg °	13 (76.4)	6 (40)	0.03
TAPSE (mm) +	19 +/- 2.8	20 +/- 2.7	0.49
TAPSE <16mm °	1 (6.2)	0	0.32
Diámetro diastólico del VD (mm) +	30.1 +/- 5.4	23.6 +/- 2.9	0.0006
Diámetro diastólico del VD >30 mm °	8 (53.3)	0	0.001
Grosor de pared del VD (mm) +	5.7 +/- 1.5	4.9 +/- 1.3	0.14
Grosor de pared del VD >5mm °	10 (66.6)	3 (21.4)	0.01
Tiempo de aceleración del TSVD (ms) *	105.5 (94.5-108)	120 (111-130)	0.15
Tiempo de aceleración del TSVD <95 °	4 (25)	3 (21.4)	0.9
Tronco de la arteria pulmonar (mm) *	26.5 (24.5-31)	24.5 (23-28)	0.14
Tronco de la arteria pulmonar >30mm °	3 (25)	2 (20)	0.7

+ Media +/-DE

*** Mediana (IIC)**

° Frecuencia (%)

Cuadro 4. Comparación de las variables ecocardiográficas entre AAE y NINE

VARIABLES ECOCARDIOGRÁFICAS	POBLACIÓN AAE (n=17)	POBLACIÓN NINE (n=15)	P
PSAP (mmHg) *	30 (26-46)	38 (25-54)	0.76
PSAP >40mmHg °	6 (35.2)	6 (40)	0.78
TAPSE (mm) +	21.8 +/- 4.4	20 +/- 2.7	0.35
TAPSE <16mm °	0	0	---
Diámetro diastólico del VD (mm) +	26.3 +/- 3.4	23.6 +/- 2.9	0.02
Diámetro diastólico del VD >30 mm °	2 (11.7)	0	0.18
Grosor de pared del VD (mm) +	5.1 +/- 1	4.9 +/- 1.3	0.68
Grosor de pared del VD >5mm °	5 (29.4)	3 (21.4)	0.61
Tiempo de aceleración del TSVD (ms) *	132.5 (111-139)	120 (111-130)	0.3
Tiempo de aceleración del TSVD <95 °	2 (12.5)	3 (21.4)	0.45
Tronco de arteria pulmonar (mm) *	25 (23-28)	24.5 (23-28)	0.95
Tronco de arteria pulmonar >30mm °	2 (14.2)	2 (20)	0.71

+ Media +/-DE

*** Mediana (IIC)**

° Frecuencia (%)

Cuadro 5. Comparación de las variables de función respiratoria entre NINE y FPI

PRUEBAS DE FUNCIÓN RESPIRATORIA	NINE n=15	FPI n=17	P
Volumen Residual *	66 (44-94)	56 (48-65)	0.39
Capacidad Vital Forzada (L) +	1.3 +/-0.52	1.7 +/-0.65	0.08
Capacidad Vital Forzada (%) +	55.1 +/-24.2	56 +/-20.9	0.91
Capacidad Pulmonar Total +	59.4 +/-15.5	55.6 +/-13.3	0.54
Difusión de Monóxido de Carbono (%) *	53 (47-59)	30 (20-50.5)	0.07
Presión arterial de oxígeno +	51.9 +/-6.4	48.5 +/-6.9	0.23
Saturación arterial de oxígeno (%) +	85.5 +/-5.4	81.4 +/-5.9	0.09

+ Media +/-DE

*** Mediana (IIC)**

Cuadro 6. Comparación de las variables de función respiratoria entre AAE y FPI

PRUEBAS DE FUNCIÓN RESPIRATORIA	AAE n=17	FPI n=17	P
Volumen Residual +	86.4 +/-29.4	57.5 +/-11.2	0.001
Capacidad Vital Forzada (L) +	1.3 +/-0.45	1.7 +/-0.65	0.08
Capacidad Vital Forzada (%) +	55.7 +/-18.6	56 +/-20.9	0.95
Capacidad Pulmonar Total +	67.3 +/-16.1	55.6 +/-13.3	0.05
Difusión de Monóxido de Carbono (%) *	49 (19-54)	30 (20-50.5)	0.57
Presión arterial de oxígeno +	49.5 +/-6	48.5 +/-6.9	0.68
Saturación arterial de oxígeno (%) *	84.5 (80-87)	81 (76-85)	0.48

+ Media +/-DE

*** Mediana (IIC)**

Cuadro 7. Comparación de las variables de función respiratoria entre AAE y NINE

PRUEBAS DE FUNCIÓN RESPIRATORIA	AAE n=17	NINE n=15	P
Volumen Residual +	89 (66-106)	66 (44-94)	0.18
Capacidad Vital Forzada (L) +	1.3 +/-0.45	1.3 +/-0.52	0.81
Capacidad Vital Forzada (%) +	55.7 +/-18.6	55.1 +/-24.2	0.94
Capacidad Pulmonar Total +	67.3 +/-16.1	59.4 +/-15.5	0.21
Difusión de Monóxido de Carbono (%)*	49 (19-54)	53 (47-59)	0.22
Presión arterial de oxígeno +	49.5 +/-6	51.9 +/-6.4	0.34
Saturación arterial de oxígeno (%)*	84.5 (80-87)	86 (83-90)	0.28

+ Media +/-DE

* Mediana (IIC)

Cuadro 8. Enfermedades autoinmunes como causa de NINE

ENFERMEDADES AUTOINMUNES	FRECUENCIA
Colágeno-vascular	1 (10)
Esclerosis sistémica	7 (70)
Lupus eritematoso sistémico	1 (10)
Polimiositis (síndrome antisintetasa)	1 (10)
Síndrome de Sjögren	2 (20)
TOTAL	12 (100)

Cuadro 9. Correlación entre DLCO y PSAP

POBLACIÓN ESTUDIADA	DLCO y PSAP
Grupo compuesto por FPI, NINE y AAE (n=32)	r= -0.24 p= 0.17
Variedad FPI (n=12)	r= -0.44 p= 0.14
Variedad NINE (n=5)	r= -0.35 p= 0.56
Variedad AAE (n=15)	r= 0.003 p= 0.98

Cuadro 10. Correlación entre PaO2 y PSAP

POBLACIÓN ESTUDIADA	PaO2 y PSAP
Grupo compuesto por FPI, NINE y AAE (n=41)	r= -0.25 p= 0.1
Variedad FPI (n=15)	r= -0.19 p= 0.48
Variedad NINE (n=10)	r= -0.66 p= 0.03
Variedad AAE (n=16)	r= 0.05 p= 0.84

Cuadro 11. Correlación entre SaO2 y PSAP

POBLACIÓN ESTUDIADA	SaO2 y PSAP
Grupo compuesto por FPI, NINE y AAE (n=41)	r= -0.37 p= 0.01
Variedad FPI (n=15)	r= -0.25 p= 0.35
Variedad NINE (n=10)	r= -0.74 p= 0.01
Variedad AAE (n=16)	r= -0.09 p= 0.72

Cuadro 12. Correlación entre PSAP y el resto de las variables ecocardiográficas

POBLACIÓN ESTUDIADA	PSAP y Diámetro diastólico del VD	PSAP y grosor de pared del VD	PSAP y Tiempo de aceleración del TSVD	PSAP y Tronco de arteria pulmonar	PSAP y TAPSE
Grupo compuesto por FPI, NINE y AAE	r= 0.47 p=0.000 n=46	r= 0.68 p=0.000 n=46	r= -0.53 p=0.000 n=45	r= 0.53 p=0.000 n=36	r= -0.34 p= 0.12 n=22
Variedad FPI	r= 0.78 p= 0.001 n=15	r= 0.75 p= 0.001 n=15	r= -0.59 p= 0.01 n=16	r= 0.3 p= 0.33 n=12	r= -0.64 p= 0.08 n=8
Variedad NINE	r= 0.15 p= 0.6 n=14	r= 0.5 p= 0.06 n=14	r= -0.03 p= 0.9 n=13	r= 0.4 p= 0.24 n=10	r= -0.21 p= 0.61 n=8
Variedad AAE	r= 0.46 p= 0.05 n=17	r= 0.67 p= 0.003 n=17	r= -0.43 p= 0.09 n=16	r= 0.42 p= 0.13 n=14	r= -0.07 p= 0.88 n=6