

11227

44
31



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL AMERICAN BRITISH COWDRAY**

**ESTUDIO DE LA CAPACIDAD DE DIFUSION
EN PACIENTES CON HISTORIA DE TEP
DE MAS DE UN AÑO**

**TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA
P R E S E N T A:**

DR. JULIO ANTONIO OSORIO BONILLA

Profesor Titular: Dr. Francisco Moreno Sánchez
Asesor: Dr. José Javier Elizalde González



MEXICO, D. F.

1997

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

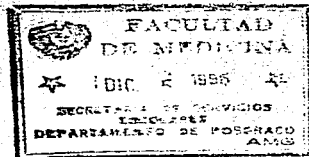


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

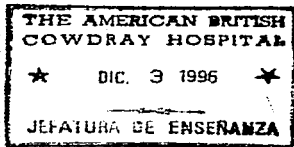
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.



[Handwritten signature]



**ESTUDIO DE LA
CAPACIDAD DE DIFUSION
EN PACIENTES CON HISTORIA DE TEP
DE MÁS DE 1 AÑO.**

**A mi madre, la farmaceuta, la ama de casa,
la autodidacta y artista;
a quien la vida no me permitió dedicarle
mis mejores logros.**

A quienes alguna vez me apoyaron en este camino.

INTRODUCCION:

La **Tomboembolia pulmonar (TEP)**, es el componente más peligroso del **Tromboembolismo venoso (TEV)**, consecuencia directa de su componente primario, la **Trombosis venosa profunda (TVP)**.

Se calcula que la prevalencia del **TEV** clínicamente significativo, en los Estados Unidos (país de referencia por su sistema de estadísticas de salud) fue de unos **600,000** casos por año en **1995**, de los cuales sólo se reconocen y tratan aproximadamente **260,000** casos por año, y se asocian a ellos de **50,000** a **100,000** muertes anuales por **TEP**, lo que representan de un **5** a **10%** de todas las muertes hospitalarias de ese país (1). Esto lo coloca como la **3a enfermedad cardiovascular aguda** más común después de los **síndromes coronarios agudos** y del **accidente cerebrovascular** (2). Su distribución es mundial; así tenemos que en un área de Italia (Pisa y conurbados) la incidencia de **TEP** es de **100** nuevos casos por año por cada **100,000** habitantes, con una mortalidad total a corto plazo (dentro de los primeros **30** días) de **11.4%** (**9.2%** en los pacientes con tratamiento vs **25.2%** en los no tratados) (2). Nuestros países latinoamericanos no escapan a los altos índices de este grave problema de salud, toda vez que los recursos limitados influyen directamente sobre sus normas de prevención, la manera más efectiva de combatir sus devastadoras consecuencias.

Mucho se ha progresado en la batalla contra este padecimiento, empezando desde la educación renovada continua que ha sensibilizado al profesional de la medicina sobre la magnitud del problema; pasando por los nuevos conocimientos en su patogenia, causas y factores de riesgo; avances e integración de las técnicas de diagnóstico; así como las modernas modalidades de tratamiento y finalmente la introspectiva que remarca que el mejor tratamiento es su profilaxis, tanto primaria como secundaria (3).

El uso de trombolíticos (TL) revolucionó el tratamiento agudo de la TEP pero el estudio UPET (4), con estudios a largo plazo de centelleografía de perfusión pulmonar mostró que una resolución comparable del 85% se lograba con heparina (H). Sin embargo luego se esclareció que esto reflejaba una subestimación de las consecuencias de la TEP, ya que ni la centelleografía pulmonar V/Q, ni la angiografía pulmonar son lo suficientemente sensibles para la evaluación del estado de la microcirculación pulmonar (5). Y esto fue demostrado por los estudios de Sharma con la determinación del volumen sanguíneo capilar pulmonar (Vc) y de la capacidad de difusión (CD), expresada por la determinación de la capacidad de difusión pulmonar del CO (DLCO), para comparar los efectos a largo plazo del uso de H vs TL sobre la perfusión pulmonar (6). Este estudio realizó estas mediciones 2 semanas y 1 año después del evento agudo y su tratamiento; y los resultados mostraron que estas mediciones eran anormalmente bajas en el grupo tratado con heparina pero normales en grupo de TL y que esto persistía al año, lo que hacía presuponer una mejor

resolución de los émbolos de la microcirculación pulmonar y de esto se esperaba que los TL pudiesen prevenir o al menos minimizar la hipertensión pulmonar crónica que puede ser el resultado de la resolución incompleta de los tromboémbolos (5).

El presente trabajo ha querido estudiar las alteraciones de la CD a más largo plazo en pacientes que tuvieron TEP, en un período en el cual en México apenas se inició el uso de los TL.

HIPOTESIS:

Nuestra hipótesis del trabajo es que una vez establecidas las alteraciones de la CD, en 6 a 12 meses, tiempo necesario para la organización y recanalización de los trombos, se obtiene una arquitectura remodelada muy poco o nada susceptible de ser mejorada por los sistemas de reparación del organismo.

OBJETIVO:

Estudiar la CD en pacientes que han tenido TEP demostrada por una centelleografía pulmonar V/Q de alta probabilidad, a más de un año del evento.

PROTOCOLO:

A estos pacientes se les realizó gasometría arterial, espirometría y prueba de difusión como parte de la valoración pulmonar, y ecocardiograma y prueba de esfuerzo en banda para descartar otros padecimientos cardiológicos asociados que pudiesen influir en los resultados.

Es un estudio prospectivo, longitudinal, observacional, con grupo control.

MATERIAL Y METODOS:

El estudio se llevó a cabo en el Hospital American British Cowdray de la ciudad de México D.F., con la cooperación de diversos departamentos, en el período comprendido entre mayo y noviembre de 1996.

CRITERIOS DE INCLUSION: Pacientes de cualquier edad que tuviesen demostración de TEP por centelleografía pulmonar VQ de alta probabilidad de más de un año del evento.

CRITERIOS DE NO INCLUSION: Reportes de centelleografía pulmonar VQ de baja probabilidad o de probabilidad intermedia.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

- 1- Demostración de cardiopatía valvular, falla cardíaca manifestada por edema agudo pulmonar o estado de choque, presencia de isquemia miocárdica aguda.
- 2- Demostración de patología pulmonar severa manifestada por relación VEF1/CVF menor de 0.7%, FEV1 menor de 1L, patrón restrictivo pulmonar severo.
- 3- Imposibilidad del paciente de realizar la prueba de DLCO.

El primer paso fue identificar mediante búsqueda retrospectiva, los pacientes que hubiesen tenido diagnóstico de TEP a partir de 1987 a través del libro de registro del Departamento de Medicina Nuclear del Hospital A.B.C. En los casos de estudios de centelleografía pulmonar V/Q, se localizó y verificó en el archivo clínico los casos con reportes de "alta probabilidad" para TEP. Se contactó por vía telefónica a los pacientes con estas características y se les invitó a participar en el protocolo. A los pacientes

localizados y que aceptaron participar en el protocolo se les realizaron: historia clínica dirigida (a determinar: historia de tabaquismo, afecciones cardiopulmonares, causas, circunstancias y factores de riesgo que determinaron su evento de TEP previo, número de estos eventos, tratamiento recibido, tratamiento actual, presencia de disnea de esfuerzo o de reposo, otras enfermedades concomitantes), examen físico general y dirigido, gasometría arterial, espirometría, prueba de difusión del CO (DLCO), ecocardiograma, prueba de esfuerzo en banda (si no había contraindicación).

La gasometría arterial se analizó en un equipo Mallinckrodt Gem Premier; la espirometría y la medición de la DLCO en un equipo Cybarmedic, modelo Spinnaker (calibrado con jeringa de 3 litros), por el método de la respiración única (el paciente realiza una inspiración al máximo de su capacidad vital de una mezcla de CO al 0.3% y helio al 10%, contiene la respiración por 10 segundos y luego exhala el aire. Se descartan los primeros 750ml de gas por corresponder a contaminación con el espacio muerto y se recoge el litro siguiente para medir la concentración de CO expirado por un analizador de rayos infrarrojos. El helio da la dilución del gas inspirado con el gas alveolar y por tanto la Pco alveolar inicial). El ecocardiograma se realizó con un equipo Hewlett Packard-77202 y la prueba de esfuerzo con un Quinton-Robins modelo Q5000.

Este grupo de pacientes se comparó contra un grupo de pacientes con otras enfermedades (predominantemente respiratorias) que no habían tenido TEP, a los cuales en el mismo período se les realizó espirometría y medición de la DLCO. El análisis estadístico se realizó con t de student y se consideró significativa una $p < 0.05$.

RESULTADOS:

De mayo a noviembre de 1996, se revisaron un total de 9,936 registros de estudios realizados en el Departamento de Medicina Nuclear del Hospital ABC correspondientes a los años comprendidos entre 1987 y 1995. De ellos, 1,656 (16.7%) correspondían a estudios de centelleografía pulmonar VQ (una pequeña minoría era sólo Q, y un 29% tenía centelleografía de miembros inferiores). De estos, 576 (34.8%) se realizaron en pacientes externos de los cuales no hubo expediente clínico archivado, aunque es lógico suponer que la abrumadora mayoría fueron estudios normales o de baja probabilidad, ya que no se ingresaron al hospital (sólo 17 pacientes fueron ingresados).

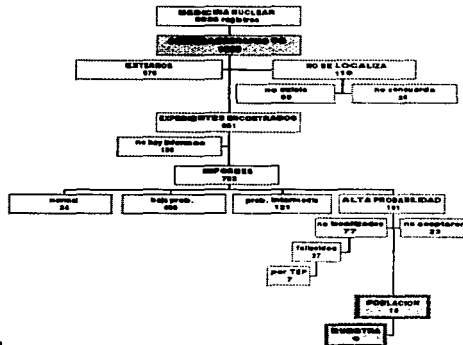


Fig 1. Determinación de la muestra.

Además 90 expedientes no pudieron ser localizados y 39 no correspondían al número de registro. Otros 159 expedientes localizados no contenían el reporte del estudio de Medicina Nuclear. Aproximadamente 47 pacientes tuvieron más de un estudio de centelleografía pulmonar VQ.

Los 792 pacientes con reportes de centelleografía pulmonar se repartieron de la siguiente manera: estudio normal - 24 (3.0%), estudio de baja probabilidad - 456 (57.6%), estudio de probabilidad intermedia - 121 (15.3%), y estudio de alta probabilidad para TEP - 191 (24.1%).

De esta población de 191 pacientes no se lograron contactar 77 pacientes, de los cuales se confirmó fallecieron 27, llamando la atención que con bastante certeza 7 habían sido por causa que los familiares atribuían a TEP; el resto no se localizó por cambios de teléfono o domicilio. En 23 casos la persona contactada (casi siempre un familiar) declinó participar en el estudio.

Hasta el momento se han estudiado 14 pacientes, de los cuales no se incluyeron 5 casos por imposibilidad de realizar correctamente la prueba de la CD (fig 1).

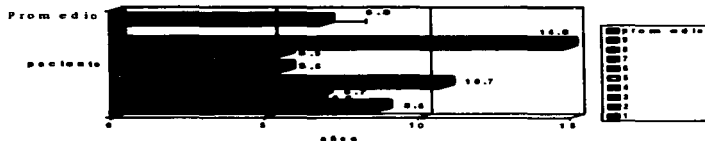
Fig 2. Distribución por edad y sexo



Edad = 46.0 ± 12.4 años (r=24-65)

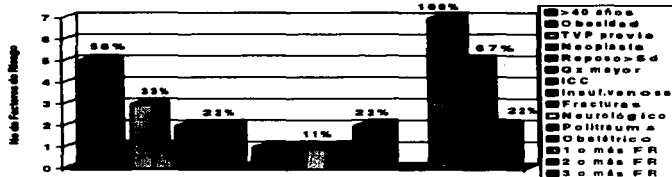
Así tenemos un grupo de estudio de 9 p, de 4 hombres y 5 mujeres, con edad promedio actual de 46.0 ± 12.4 años (r-24-65) (fig 2), con un peso promedio de 76.6 ± 19.6 Kg (r54-126), una estatura de 168.0 ± 6.3 cm (r-159-175), una superficie corporal

Fig 3. Años después de la TEP.



de 1.73 ± 0.4 m² (r-1.6-2.12). Tenían un tiempo promedio transcurrido del evento de TEP de 6.8 ± 4.2 años (r-1.2-14.8) (fig.3), y con una edad promedio al momento del evento de

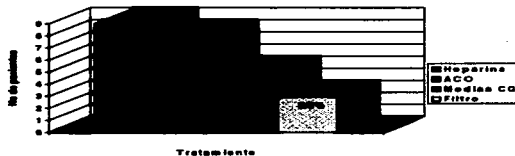
Fig 4. Factores de riesgo para TEP



40.6 ±10.8 años (r-22-59). En ese entonces tenían hábito tabáquico 8 p (89%), y tenían los siguientes factores de riesgo:

- 1- edad mayor de 40 años: 5p (56%).
- 2- obesidad mórbida: 1 (11%).
- 3- TVP previa: 3 (33%).
- 4- Neoplasia: 1 (11%).
- 5- Reposo en cama mayor a 5 días: 2 (22%).
- 6- Cirugía mayor: 2 (22%).
- 7- Insuficiencia venosa: 1 (11%)
- 8- Fractura de cadera o pierna: 1 (11%).
- 9- Insulto neurológico: 1 (11%).
- 10- Trauma múltiple: 1 (11%).
- 11- Evento obstétrico: 2 (22%).
- 12- Antecedentes familiares de TEV: 1 (11%).

Fig. 5. Tratamiento recibido para la TEP



1 o más factores de riesgo: 9 (100%).

2 o más: 6 (67%)

3 o más: 2 (22%) (fig.4).

Presentaron TVP: 8p (89%). Recibieron heparina 9p (100%), anticoagulación oral 8p (89%) y ésta se prolongó en promedio 3.6 ± 4.6 años (r-0.1-10.7). Se utilizaron medias de compresión graduada en 5p (56%). Se les colocó Filtro de Greenfield a 3p (33%). El promedio de años fumando para los fumadores fue de 18.5 ± 14.3 años (r-5-50), el promedio de cigarrillos/día era de 1.0 ± 1.1 cajetillas/día (r-0.1-3.5), los paquetes/año eran de 16 ± 19 paq/año (r-0.3-50). En estos 9 p hubo 11 eventos de TEP.

Actualmente siguen con anticoagulación oral 3 p (33%), 2 de ellos por TVP recurrente. Continúan fumando 2 p (22%), en promedio 0.7 ± 0.3 cajetillas/día (r0.4-1). Presentan actualmente disnea de esfuerzo 2 p (22%), la cual se presenta al subir en promedio 1.5 pisos o al caminar 100m planos. Enfermedades concomitantes: HTAs-2p, Dm-2p, HLP-1p, IAM inferior KK-I (9 días de evolución)-1p, TIA-1p, Neoplasia-1p, Hiperuricemia-1p, Enfermedad ácido péptica gástrica-3p, Osteoartritis y osteoporosis-1p. Se pueden catalogar como sanos 3p (33%). Tienen un Karnofsky \bar{x} de 90.6 ± 11.6 puntos (r-65-100).

Otros fármacos: diurético-1p, hipoglicemiante oral-1p, hipocolesterolemiante-1p, antiagregantes plaquetarios-2p, inhibidor de la xantina oxidasa-1p, antiácidos-2p, procinéticos y fibra-1p, calcio-1p, antidepresivos-2p.

No toman medicamentos 2 p (22%).

Cuadro 1. Resultados de la espirometría y CD

P	FVC %	FEV1 %	FEV1/FVC	FEF25-75 %	DLCO %	DLCOcorr %					
1	3.46	80	1.7	73	0.7	1.37	66	29.8	88	17.33	49
2	2.81	69	2.45	76	0.87	4.19	139	33.8	109	21.0	65
3	4.42	104	3.46	103	0.79	3.45	100	31.0	87	37.83	84
4	2.8	89	2.36	63	0.64	3.28	89	38	101	26.88	84
5	3.23	68	2.01	74	0.91	3.69	118	38	77	16.75	62
6	3.4	89	2.92	91	0.84	3.6	102	39.9	103	37.75	103
7	3.87	73	3.08	82	0.88	4.22	130	48.1	78	46.66	78
8	3.14	82	2.61	82	0.83	2.71	83	34.0	84	36.25	84
9	3.48	103	3.1	100	0.89	6.89	134	39.4	91	37.29	91
\bar{x}	3.2	81	2.7	84	0.83	3.6	100	33.9	104	28.0	79
DE	0.7	10	0.7	12	0.07	1.6	29	8.7	10	8.6	12
MAX	4.6	104	3.7	108	0.93	6.2	135	48.1	137	49.4	103
MIN	2.2	59	1.7	63	0.7	1.0	66	28	77	16.8	62

El cuadro 1 muestra los valores máximos de la espirometría y de la prueba de la CD. Como se aprecia no hubo valores extremos de obstrucción de la vía aérea ni de patrón restrictivo. El valor inferior de 0.7 para la relación VEF1/CVF es el punto de corte admisible para los pacientes incluidos en estudios similares previos. En 5 de los pacientes estudiados (56%) la CD se encontró disminuída con un valor medio de 71.0 \pm 7.6% (r=62-79). El valor medio global de la CD fue de 79 \pm 13% (r=62-103). Se considera como disminuída una DLCO < 80%.

La Hb promedio fue normal: 15.9 \pm 1.5 g/L (r12.6-17.6), en especial considerando que la mayoría corresponde al sexo femenino y vive a la altura de la ciudad de México D.F., lo que contribuye a demostrar que la muestra estudiada no padecía de anemia.

De ellos, 3 p (33%) se encontraron hipoxémicos al aire ambiente ($PaO_2 < 60 \text{ mmHg}$) y sólo 2 estaban con saturación arterial de O_2 baja ($< 90\%$), ninguno se encontró hipercápnic (cuadro 2).

Cuadro 2. Resultados de la gasometría arterial

P	pH	PaO_2	$PaCO_2$	HCO_3	BB	So_2	Hb
1	7.54	56	33	22.2	5.5	93	16.3
2	7.37	58	36	21	6.6	88	16
3	7.39	68	36	21.9	-2.5	93	15
4	7.47	52	41	29.8	5.7	89	17.6
5	7.42	66	38	22.8	-1.6	92	16.6
6	7.42	68	31	20.7	-3.1	94	12.6
7	7.4	74	32	29.9	-4.2	95	17.3
8	7.39	63	31	20	1	93	14.3
9	7.54	65	36	20.9	8	95	15.6
-							
E	7.44	62.7	34.3	23.9	1.8	92.4	15.9
DE	0.06	6.9	3.2	4.6	4.5	2.5	1.5
MAX	7.54	74	41	30.9	8.0	95	17.6
MIN	7.37	52	31	19.9	-4.2	88	12.6

Al analizar los resultados del ecocardiograma, encontramos que 7 p (78%) presentaban dilatación del ventrículo derecho (VD), en 5p expresada por diámetro diastólico del VD (DDVD) $> 24 \text{ mm}$, con un promedio de $24.4 \pm 3.9 \text{ mm}$ (r-15-28.5) (otros 2 p se presentaban en el límite superior de la norma); y en 6p por desplazamiento del "punto de flexión" (PF). En 6 de los 7 p en que se pudo determinar (86%), presentaban desplazamiento con un promedio de $33.7 \pm 2.1 \text{ mm}$ (r-30-36). Además encontramos

alteraciones de la movilidad del septum interventricular en 2 p (aplanamiento). No se apreciaron valvulopatías significativas y la FE fue del $64 \pm 8\%$ (r-50-71), con una alteración en la contractilidad del VI en sólo 1 p y mínimo derrame pleural en otro (cuadro 3).

Cuadro 3. Resultados del ecocardiograma.

P	DDVD	F FLEXION	MOV SEPTAL	CONT VD-VI	FE	VALVULOPATIA
1	28.5	av	plano	n	54	no
2	24	30	plano	n	50	no
3	24	av	n	n	71	no
4	25	32	n	n	70	no
5	25	31	n	n	65	no
6	15	36	n	n	70	no
7	27	35	n	n	57	no
8	26	35	n	n	70	no
9	27	35	n	n	68	no
n	24.4	33.7			64	
DE	3.9	2.1			8	
MAX	28.5	36			71	
MIN	15	30			50	

Los resultados de la prueba de esfuerzo se expresan en la cuadro 4, en donde se aprecia que todos los p realizaron una prueba de esfuerzo máxima (8 en banda y uno mediante MIBI con dipiridamol) todos fueron negativos para isquemia miocárdica, aunque con protocolos diferentes. Como se aprecia, la capacidad funcional fue buena en la mitad de los casos y regular en la otra. El ECG de base fue normal en 8 p (89%) y mostraba necrosis en cara inferior en 1p (en él se descartó isquemia residual por

MIBI con dipiridamol). Durante la prueba no se presentaron arritmias clínicamente importantes.

Cuadro 4. Resultados de la prueba de esfuerzo.

P	PROTICOLO	MAXIMA	ISQUEMIA	DP	BP	CF	ARR
1	SHEFFIELD	S	N	2.9	NORMAL	REGULAR	N
2	MIBI Dpiridamol	S	N				
3	BRUCE	S	N	5.3	HIPERTENSIVA	BUENA	N
4	SHEFFIELD	S	N	2	NORMAL	REGULAR	N
5	BRUCE	S	N	5.9	HIPERTENSIVA	BUENA	N
6	BRUCE	S	N	2.1	NORMAL	BUENA	N
7	BRUCE	S	N	5.4	NORMAL	BUENA	N
8	BRUCE	S	N	5.4	NORMAL	REGULAR	N
9	BRUCE	S	N	3.7	NORMAL	REGULAR	N
S				4.3			
DE				1.5			
MAX				9.9			
MIN				2.0			

La comparación de este grupo de p con un grupo de pacientes consecutivos con diagnóstico o sospecha de enfermedad pulmonar que fueron estudiados en el gabinete de valoración cardiopulmonar mostró una frecuencia de alteración de la CD en 5 de 18 de estos últimos pacientes ($p=ns$), con una media de $91 \pm 29\%$ ($r=57-125$) ($p<0.02$).

Los resultados remarcan la presencia de una CD disminuída a largo plazo en los p con antecedente de TEP demostrada por centelleografía pulmonar de alta probabilidad, todo ello en ausencia de enfermedades pulmonares o cardiovasculares que interfirieran con el análisis de los resultados.

El valor calculado del Vc fue de $32.9 \pm 5.4 \text{ ml/m}^2 \text{ sc}$ (r-26-43).

Por último, es interesante señalar que si se analiza el total de la población estudiada (con los no incluidos), aparece una edad media (53.8 ± 13.4 años, r-24-76 contra 46.0 ± 12.4 años, r-24-65; $p < 0.01$) más cercana a aquella del grupo total de pacientes en los que se demostró TEP de alta probabilidad (58.0 ± 16.6 años; r-18-81). Su rango de hipoxemia no explicada por otras causas es mayor ($59.1 \pm 8.3 \text{ mmHg}$; r-42-74); y su Karnofsky es menor (83.8 ± 13.3 puntos; r-65-100).

DISCUSION:

La TEP como manifestación más peligrosa del TEV, es un padecimiento frecuente aunque no exclusivo, entre los pacientes hospitalizados. Poco se sabe de su evolución a largo plazo, a nivel de la microvasculatura pulmonar. Una de sus consecuencias más temibles es la hipertensión arterial pulmonar tromboembólica crónica (HAP-TEC) por TEP recurrente no resuelta o por TEP masiva de resolución incompleta. La HAP-TEC se presenta entre el 0.1 al 0.5% de todos los pacientes que han tenido TEP (7), diagnosticada o no diagnosticada.

Se sabe que para el seguimiento a largo plazo, no tienen adecuada sensibilidad los estudios clásicos de centelleografía pulmonar VQ y la angiografía arterial pulmonar puesto que subestiman la afectación de la microvasculatura más allá de las arterias subsegmentarias. Es por ello que hasta el momento se considera como estandar de oro el estudio de la DLCO y su derivado el Vc como reflejo directo del volúmen capilar pulmonar (Vc) contraído a causa de la disminución del área de sección transversal de los vasos pulmonares. La CD pulmonar para cualquier gas, depende de la superficie disponible para el intercambio gaseoso, espesor de la membrana y propiedades de difusión de la membrana y del gas en particular. El pulmón humano sano tiene una superficie de la barrera hemato-gaseosa (BHG) de 50 a 100 m² y un espesor de 0.5 μ , aunque esto no puede medirse directamente in vivo.

Así, la cantidad de gas difundida a través de una lámina de tejido es directamente proporcional a la superficie (S), a una constante de difusión (D) y a la diferencia de

presión parcial ($P_1 - P_2$) del gas a ambos lados de la lámina; e inversamente proporcional al espesor (E) de la lámina:

$$F1. \quad V_{\text{gas}} \propto S \cdot D \cdot (P_1 - P_2) / E$$

D es proporcional a la solubilidad del gas e inversamente proporcional a la raíz cuadrada de su peso molecular:

$$F2. \quad D \propto \text{sol} / \sqrt{p.m.}$$

Al tener el CO una solubilidad baja, se considera que su transferencia a través de la BHG pulmonar está limitada por la difusión; a diferencia de otros gases como el óxido nitroso (N_2O) que con una gran solubilidad, tiene una transferencia limitada por la perfusión.

Por ello se considera al CO ideal para el estudio de la CD pulmonar. al analizar la DLCO específicamente y no poder medir directamente los componentes S, D y E, la F1 se reemplaza por:

$$F3. \quad V_{\text{co}} = DL \cdot (P_1 - P_2); \quad \text{donde } DL = S \cdot D / E, \text{ y se despeja como:}$$

$$F4. \quad DL = V_{\text{co}} / (p_1 - P_2);$$

donde P_1 es la presión parcial alveolar (P_{ACO}) y P_2 es la presión parcial en la sangre capilar (P_{aCO}). En condiciones habituales P_1 es despreciable, y tenemos:

$$F5. \quad DLCO = V_{\text{co}} / P_{\text{ACO}}$$

que se expresa en ml/min/mmHg, con un valor normal aproximado de 25 ml / min / mmHg en reposo y de 2 a 3 veces más durante el ejercicio. Se puede determinar por el

método de estado constante y por el método de la respiración única, que es el utilizado en nuestro laboratorio de Fisiología Cardiopulmonar.

La DLCO implica 2 etapas: 1) difusión a través de la BHG (epitelio alveolar, intersticio, endotelio, plasma, membrana y citoplasma del eritrocito) y 2) reacción firme de CO con la Hb dentro del eritrocito, lo que impide que su presión parcial (PaCO) aumente significativamente. Así:

$$F6. \quad DLCO = DM + \theta \cdot Vc$$

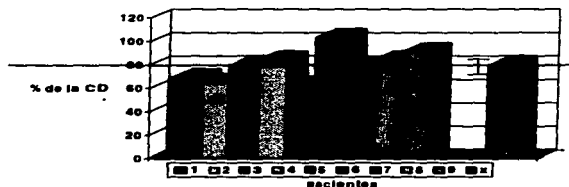
donde DM es la difusión a través de la membrana (BHG, incluido membrana y citoplasma del eritrocito), θ es la rapidéz de reacción con la Hb (ml / min de CO que se combinan con 1 ml de sangre por cada mmHG de presión parcial (PaCO) y Vc el volumen sanguíneo capilar pulmonar. En la práctica, en sujetos sanos el componente membranoso (DM) \cong componente sanguíneo ($\theta \cdot Vc$) (θ). Así:

$$F7. \quad DLCO = 2 \theta \cdot Vc \quad \text{y} \quad F8. \quad Vc = DLCO / 2 \theta$$

De F6. se aprecia que toda disminución del componente membranoso (DM) ocasionará disminución de la DLCO (neumoconiosis, sarcoidosis, vasculitis granulomatosas, FPI, neumatías en las colagenosis, amiloidosis, linfangiomiomatosis, algunas enfermedades hereditarias, enfermedad injerto contra huésped en el TMO, síndrome hepato-pulmonar, neumatías por humo y gases, por medicamentos, por radiación, síndrome de Mendelson y secuelas del SIRPA y en los síndromes de hemorragia pulmonar no en fase hemorrágica).

También se aprecia que toda disminución de θ que implica el factor de la Hb o del Vc, conlleva a una disminución de la DLCO. Esto ocurre en la anemia (disminución de θ) y en todas las patologías pulmonares con HAP (HAPP, estenosis congénita de arterias pulmonares, EPOC tipo A, síndrome de Eisenmenger, neumopatías por enfermedades de la colágena, HAP-TEC) (9)(10).

Fig 6. Capacidad de difusión.



En la TEP, ésto ocurre por dos mecanismos diferentes: en la fase aguda de TEP masiva, por redistribución del flujo de las áreas obstruidas a las no obstruidas lo que crea 1) unidades de espacio muerto que no intervienen en el intercambio gaseoso (Vc disminuido), 2) hiperflujo, extravasación plasmática, edema intersticial (disminución de la DM), y 3) hiperflujo, disminución del tiempo de tránsito (contacto alveolo-capilar) de $\frac{1}{4}$ de segundo a $\frac{1}{12}$ de segundo (disminución de θ) y por todo ello DLCO disminuida; y

en la fase crónica por disminución global del volúmen circulante a través de los pulmones lo cual también determina igual efecto de disminución de la DLCO (11).

Fig 7. Volumen espirado forzado en 1 segundo.



Nuestro estudio demuestra que estas alteraciones de la CD no se restringen al primer año de evolución después de un evento demostrado de TEP (Fig 6), sino que éstas persisten por mucho más tiempo, ya que su frecuencia es mucho mayor en comparación con otros grupos de población sin antecedente de TEP, aún cuando estos pacientes tenían o se sospechaban con enfermedades pulmonares de otra etiología. Esto hace pensar que en la población general sana, esta frecuencia es todavía menor.

Nuestros resultados descartaron la anemia como factor contribuyente ($15.9 \pm 1.5 \text{g/L}$).

Nuestro estudio excluyó a los pacientes con relaciones de $\text{VEF1/CVF} < 0.7$, o con $\text{VEF1} < 1\text{L}$ (fig. 7 y 8), así como aquellos con $\text{FE} < 50\%$ o con prueba de esfuerzo positiva para isquemia (fig. 9 y cuadro 4), con lo cual se descartaron a aquellos

pacientes con otras causas que pudiesen sesgar la interpretación de los resultados de

Fig 8. Relación VEF1/CVF.



la CD. Aún así se sabe que los p con historia de TEP hasta en un 20% pueden tener defectos restrictivos leves a moderados, por cicatrización de áreas de infarto o atelectasia, como resultado de procesos intersticiales. También pueden presentar un patrón de obstrucción leve como resultado de hiperemia de la mucosa bronquial relacionada con la circulación colateral de las arterias bronquiales, que suelen desarrollar estos pacientes (7). Pero todo esto es desproporcionado con la alteración del intercambio gaseoso y sintomatología de estos pacientes (7).

Por ello es meritorio recalcar que en este grupo estudiado, se presentan alteraciones concordantes con la presencia de TEP, como lo son hipoxemia y saturación arterial

baja (fig. 10); dilatación del ventrículo derecho concordante con el aumento del diámetro diastólico del VD más allá de su límite superior de 24 mm (fig. 11) o aumento

Fig 9. Fracción de eyección del VI.



de la medida del punto de flexión por arriba de su valor máximo de 30 mm (fig. 12); lo cual en ausencia de otras patologías que lo expliquen directamente, nos hablan probablemente de alteraciones a largo plazo, consecuentes al evento de TEP que estos pacientes padecieron en el pasado.

Fig 10. Oxemia y saturación arterial al aire ambiente.

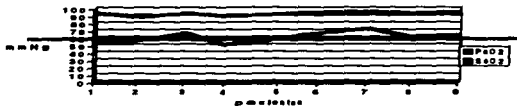


Fig 1 1. Diámetro diastólico del VD.

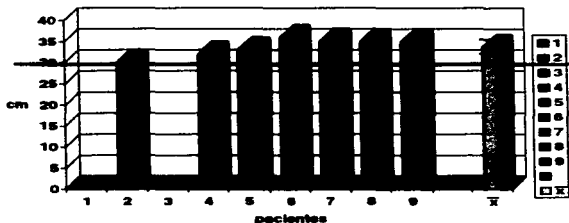


Es importante mencionar que de los pocos estudios de DLCO en TEP, no todos han encontrado diferencias significativas en estos pacientes a largo plazo (9).

Finalmente, un punto sumamente interesante, es el que resulta del análisis de la evolución de los pacientes del estudio de Sharma en pacientes con TEP seguidos a un año con prueba de DLCO, en el cual al no mejorar los parámetros de DLCO ni de Vc en los pacientes que originalmente fueron tratados con heparina (en comparación con los tratados con trombolíticos), se concluía inicialmente que esto era producto de una resolución más completa del o los trombos a nivel de la vasculatura pulmonar. La duda surgía sobre el papel que pudo haber jugado la lisis de trombos periféricos (en miembros pélvicos por ejemplo) en la prevención de TEP recurrente durante ese año, y

que este punto fuera relevante para explicar la ausencia de mejoría en los valores determinados, puesto que podían producirse nuevos embolos.

Fig 12. Punto de flexión.



Se ha mostrado que la disminución de la DLCO es mayor luego de TEP recurrente crónica ($\bar{x} = -31\%$) que con TEP masiva, aún aquella que produce choque cardiogénico ($\bar{x} = -15\%$) (12).

Este punto parece esclarecerse en nuestro estudio al analizar los pacientes que recibieron la colocación de un filtro de Greenfield. En ellos, en un alto porcentaje se puede descartar la reembolización como causa de la ausencia de mejoría en la determinación de la DLCO, aunque desconocemos el grado de formación de vasos colaterales que con el tiempo pudieran haberse formado en estos pacientes. Esto

contribuye a sustentar que es la resolución primaria de los coágulos a nivel de la vasculatura pulmonar, la causa principal de mejoría del Vc y de la DLCO.

Por supuesto esto todavía requiere de un mayor número de pacientes para demostrar estadísticamente esta última hipótesis.

Por las características de nuestro estudio, la determinación del Vc fue hecha con los valores de la DLCOcorr obtenidos a una sólo FIO₂ (aire ambiente). Esta es una limitación del estudio; sin embargo, este valor es dependiente directo de la DLCO medida y no invalida los resultados.

Es importante recalcar que existe un sesgo en la obtención de los pacientes pues, muchos han fallecido y es lógico pensar que ellos corresponden a los de mayor edad y con función más deteriorada. El sesgo continúa dentro del estudio pues son "no incluidos" pacientes que no pudieron realizar correctamente la prueba de la DLCO y en ellos se demostró peor estado funcional. Esto nos hace concluir que nuestra muestra estudiada consta en promedio, de pacientes más jóvenes y en mejor estado funcional. Aún así, los resultados son demostrativos de las secuelas de la TEP.

CONCLUSIONES:

- 1- La DLCO permanece significativamente baja en pacientes con TEP demostrada que no recibieron TL, a más de 5 años posteriores al evento.
- 2- Al parecer esto depende de la lisis primaria incompleta del trombo a nivel de la vasculatura pulmonar y no parece influenciarse por reembolización la cual en nuestro estudio estaba teóricamente prevenida en los pacientes con filtro de Greenfield.

**ESTA TESIS NO DEBE
SER DE LA BIBLIOTECA**

BIBLIOGRAFIA:

- 1- Anderson F.A., Wheeler H.B. VENOUS THROMBOEMBOLISM. RISK FACTORS AND PROPHYLAXIS. *Clin Chest Med* 1995;16(2):235-51.
- 2- Gluntini C., et col. EPIDEMIOLOGY. *Chest* 1995;107(1):3s-9s.
- 3- Agnelli G. ANTICOAGULATION IN THE PREVENTION AND TREATMENT OF PULMONARY EMBOLISM. *Chest* 1995;107(1):39s-44s.
- 4- Sasahara A.A., et al. THE UROKINASE PULMONARY EMBOLISM TRIAL. A NATIONAL COOPERATIVE STUDY. *Circulation* 1973;47&48:Suppl 2:II-I-II-108.
- 5- Sharma G.V.R.K. et cols. DRUG THERAPY. *N Engl J Med* 1982;306(21):1268-76.
- 6- Sharma G.V.R.K., Burleson V.A., Sasahara A.A. EFFECT OF THROMBOLYTIC THERAPY ON PULMONARY-CAPILLARY BLOOD VOLUME IN PATIENTS WITH PULMONARY EMBOLISM. *N Engl J Med* 1980;303(15):842-5.
- 7- Fedullo P.F. et cols. CHRONIC THROMBOEMBOLIC PULMONARY HYPERTENSION. *Clin Chest Med* 1995; 16(2):353-74.
- 8- West J.B. en "FISIOLOGIA RESPIRATORIA". 3ª Edición Panamericana 1994. 3:27-35.
- 9- Romano A.M. et cols. RESPIRATORY FUNCTION IN PRECAPILLARY PULMONARY HYPERTENSION. *Monaldi Arch Chest Dis.* 1993; 48(3):201-4.
- 10- Zen A. et cols. A CASE OF ADULT STILL'S DISEASE WITH PULMONARY HYPERTENSION. *Ryumachi* 1990; 30(1):45-52.
- 11- West J.B. en "FISIOLOGIA PULMONAR". 4ª Edición Panamericana 1994. 2:33-5. 3:45-6. 6:119-24.
- 12- Klux A. et cols. HEMODYNAMICS AND DIFFERENTIATED CO TRANSFER FOLLOWING FULMINANT LUNG EMBOLISM AND PULMONARY ARTERY EMBOLICTOMY AND FOLLOWING RECURRENT LUNG EMBOLISM. *Med Klin* 1990; 85(6):366-70.

Fé de erratas:

**En la página 3, primer párrafo dice: Tomboembolia pulmonar.
Debe decir: Tromboembolia pulmonar.**