



**INSTITUTO NACIONAL
DE ENFERMEDADES
RESPIRATORIAS
ISMAEL COSÍO VILLEGAS**

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
ISMAEL COSÍO VILLEGAS**

TÍTULO DE LA TESIS
**ASOCIACIÓN ENTRE LA RELACIÓN AORTO PULMONAR, TRONCO DE LA
ARTERIA PULMONAR EVALUADA POR TOMOGRAFIA Y LA SATURACION DE
24 HORAS SOBRE EL RIESGO MODERADO A ALTO DE HIPERTENSION
PULMONAR EN PACIENTES CON ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL
DIFUSA**

PRESENTA
MARIA DE JESUS HIDALGO NIEVES

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TITULO DE
NEUMOLOGÍA

TUTOR DE TESIS
ARTURO OREA TEJEDA
DULCE GONZÁLEZ ISLAS

DIRECTOR DE ENSEÑANZA
JUAN CARLOS VÁZQUEZ



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.

Ciudad Universitaria, CDMX a septiembre 2022

SECRETARÍA DE SALUD

DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS "ISMAEL COSÍO VILLEGAS"

ESPECIALIDAD EN NEUMOLOGÍA

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

DR. JUAN CARLOS VÁZQUEZ GARCÍA

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DRA. MARIA DEL CARMEN CANO SALAS

SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA

DRA. DAYANNA LORELLY ALVAREZ MONTER

JEFA DEL DEPARTAMENTO DE POSGRADO

DR. ARTURO OREA TEJEDA

TUTOR DE TESIS

DRA. DULCE GONZALEZ SALAS

ASESOR Y TUTOR DE TESIS

DEDICATORIA

*La vida es un momento, el honor, los triunfos, las riquezas y la ciencia se acaban.
Los encantos de vida pasan y solo el amor eterno permanece; la causa de todo acto de bondad, el amor que sobrevive a nosotros, porque dios es amor.*

“amen”, sobre todo, la verdad,” muéstrense” como son, sin pretensiones y sin miedo, si la vida te cuesta persecución, “acéptala”, y si te trae tomento, “sopórtalo”, y si por la verdad tienes que sacrificarte, “se fuerte” en el sacrificio...la muerte no es el fin, es el comienzo.

Giuseppe Moscati

INDICE

MARCO TEÓRICO.....	5
EPIDEMIOLOGÍA	7
FISIOPATOLOGÍA	8
TOMOGRÀFIA DE TÓRAX.....	9
ECOCARDIOGRAFÍA	10
DESATURACIÓN.....	12
PRONÓSTICO	15
JUSTIFICACION Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	16
PREGUNTA.....	17
HIPOTESIS.....	18
OBJETIVO GENERAL.....	18
OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	18
POBLACIÓN:	18
CRITERIOS DE INCLUSIÓN:.....	18
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:	19
PROCEDIMIENTOS	19
TAMAÑO DE MUESTRA:	19
DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES.....	19
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	22
RESULTADOS	22
DISCUSION.....	28
CONCLUSION	32
BIBLIOGRAFIA.....	33

MARCO TEÓRICO

El diagnóstico de hipertensión pulmonar es una condición caracterizada por un aumento presión en la circulación pulmonar, puede ser idiopático o en el marco de otras condiciones clínicas, se define como una presión arterial pulmonar media en reposo (PAPm) > 20 mm Hg, resistencia vascular pulmonar (PVR) > 3 unidades Wood y una presión de oclusión de la arteria pulmonar (POAP) < 15 mm Hg, por cateterismo cardíaco del lado derecho (RHC) en el contexto de la enfermedad pulmonar crónica y se clasifica en 5 grupos según el origen de su desarrollo: en el grupo 1 se incluye un importante componente arteriolar lo que la hace potencialmente respondedor a tratamiento con vasodilatadores, conocida como hipertensión arterial pulmonar, el grupo 2 es secundaria a enfermedad de corazón izquierdo, es la forma más predominante en todo el mundo, el grupo 3 es secundaria a enfermedades pulmonares relacionadas con hipoxia crónica, que ocasiona una vasoconstricción y remodelación pulmonar de los vasos pulmonares lo que origina hipertensión pulmonar, en el grupo 4 es consecuencia de un evento trombo-embólico crónico, y por último tenemos el grupo 5, con mecanismos multifactoriales poco claros que ocasionan hipertensión pulmonar. (1)

La hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad pulmonar intersticial difusa (HP-EPID) se clasifica por la OMS como hipertensión pulmonar del grupo 3, se define como una presión arterial pulmonar media mayor a 20 mmHg y una presión de oclusión de la arteria pulmonar menor a 15 mmhg, en estos pacientes se ha observado que una medición mayor de 25 mmHg está presente en 8 al 15% de los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática al momento del diagnóstico y que aproximadamente la mitad de los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (FPI) tienen elevaciones entre 25 a 30 mmHg y el 10 % tiene hipertensión pulmonar grave con mediciones mayores de 35 mmHg. (2)

El desarrollo de hipertensión pulmonar (HP) en pacientes con enfermedad intersticial pulmonar tiene un gran impacto en la mortalidad y calidad de vida de los pacientes, incluso para criterio de referencia de trasplante de pulmón. El desarrollo de PH-EPID está asociado con importante morbilidad, debido a mayor necesidad de oxígeno suplementario, aumento de la disnea, movilidad reducida e incremento en la tasa de mortalidad. (3)

Las enfermedades pulmonares intersticiales son un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por el compromiso difuso del tejido pulmonar (4). Se han clasificado según grupos etiológicos, como las relacionadas a enfermedades autoinmunes, causadas por agentes externos, misceláneas y las neumonías intersticiales idiopáticas (4). Para el diagnóstico que es bastante complejo, se propone el protocolo de diagnóstico con base a exclusión de FPI, debido a que es la patología más importante de este grupo de enfermedades pulmonares intersticiales debido a su prevalencia y pronóstico (4)

Son escasos los estudios epidemiológicos que describen el comportamiento de las enfermedades intersticiales a nivel poblacional, tanto en México como en Latinoamérica no contamos con información epidemiológica que nos permita estimar la magnitud del problema, se cuenta con más datos en países con alto impacto económico, como en Europa y América del Norte donde la incidencia estimada de FPI varía entre 2,8 y 19 casos por 100 000 personas por año (5)

Se han elaborado múltiples estudios en los que se reporta una prevalencia entre el 3 al 86%, esta amplia variación en la prevalencia es atribuible a múltiples factores como variaciones en la definición de HP, técnicas diagnósticas utilizadas y la gravedad de la población estudiada. Se estima que un mPAP >25 mmHg está presente en 8% a 15% de los pacientes con FPI en el momento de su diagnóstico, se estima una prevalencia creciente a medida que la enfermedad progresa, complicando así del 30% al 50% de casos avanzados y > 60% de los casos de etapa terminal enfermedad. en mediciones mayores de 35mm Hg, se insiste en buscar otras causas de HP.(5)

Existen modalidades no invasivas pueden hacer sospechar la presencia de HP, como los biomarcadores, pruebas de función pulmonar, ecocardiografía e imagenología. (6) La ecocardiografía ha sugerido una alta prevalencia de HP se ha demostrado que proporciona información de pronóstico en pacientes con enfermedad pulmonar fibrótica, además para detección de HP, el ecocardiograma tiene una sensibilidad del 79% al 100% y una especificidad de 68%–98%. (7) Sin embargo, tiene capacidad limitada para la evaluación de las arterias pulmonares más allá de la arteria pulmonar, la probabilidad de HP en estudios ecocardiográficos se clasifica como baja, intermedia o alta.

Otro método de alta probabilidad diagnóstica de HP es la tomografía de tórax, mediante el diámetro mayor a 29 mmHg de la arteria pulmonar a la altura de su bifurcación, además de la relación de éste y el diámetro de la aorta a nivel de la aorta ascendente al mismo nivel, con significancia para una relación aortopulmonar mayor a 1:1 (8)

EPIDEMIOLOGÍA

En la actualidad, se estima una prevalencia de HP de 30-50 casos/millón de población adulta ⁽⁹⁾ se ha reportado una relación mujer: hombre de 4:1, con una media de edad de 50 años, aunque puede ocurrir a cualquier edad. Se menciona que las mujeres y jóvenes tienen mayor supervivencia ⁽¹⁰⁾. La baja prevalencia y la ausencia de síntomas específicos son la razón por la cual la HP permanece como una condición poco reconocida y sub-diagnosticada. En la actualidad no se dispone de datos epidemiológicos comparativos sobre la prevalencia de los diferentes grupos de HP, por lo que se estima que la HP causada por enfermedades pulmonares y/o hipoxemia, es el segundo grupo en prevalencia de esta enfermedad, y que su atención absorbe el 70% de los ingresos familiares, oscilando en promedio el gasto en 250 mil dólares anuales para ese propósito, por lo que se vuelve un serio problema de salud pública. ⁽¹⁰⁾

En América Latina, no existen datos específicos sobre la prevalencia ⁽¹¹⁾. Los datos del hemisferio sur son escasos, lo que dificulta la comparación con Europa, Asia y Estados Unidos. En México la HP está catalogada como una enfermedad "rara", se estima que afecta a más de 3 mil mexicanos, de los cuales el 80% son mujeres, debido a la falta de información de esta patología en América Latina y en nuestro país ⁽¹²⁾, actualmente se tiene en desarrollo el Registro Latinoamericano de Hipertensión Pulmonar (RELAHP), es un proyecto observacional y multicéntrico perteneciente al Departamento de Circulación Pulmonar de la Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT), inició en 2015 con un tiempo de reclutamiento planificado de 12 meses y se planeaba un seguimiento de 4 años, sin embargo aún se encuentra en seguimiento, este será el primer registro nacional prospectivo que incluye casos incidentes y prevalentes en México. La evidencia actual y pasada sobre la HP en México proviene de datos de ensayos clínicos y registros de un sólo centro que han sido diagnosticados con cateterismo cardíaco derecho. ⁽¹³⁾

Por otro lado, las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) representan un grupo de entidades heterogéneas de comportamiento variable, con características clínicas, funcionales y radiológicas muy semejantes, lo que dificulta su diagnóstico, se estima que representan hasta un 15% de la consulta del neumólogo a nivel mundial. ⁽¹⁴⁾

La FPI es una forma específica de enfermedad pulmonar intersticial fibrosante de origen desconocido, es la forma más común, tiene un peor pronóstico a corto plazo y los datos epidemiológicos a nivel mundial son muy diversos; sin embargo, debido a su alta tasa

de mortalidad (61.2 por cada millón en hombres), 6 representa una gran problemática a nivel mundial, se estima que en Estados Unidos existen 14 a 27.9 casos por cada 100.000 habitantes, la incidencia anual reportada de FPI es entre 6.8 a 17.4 por cada 100.000 habitantes y en Europa, se estima entre 1.25 a 23.4 casos por cada 100.000. En Latinoamérica son escasos los datos epidemiológicos sobre esta entidad, por esta razón se ha iniciado un registro de FPI, involucrando a los centros de referencia identificados en el departamento de intersticiales de ALAT, lo cual nos permitirá conocer algunos datos. (14)

En México los datos epidemiológicos son casi nulos, esta entidad representa una problemática para su diagnóstico y seguimiento debido a su complejidad y correlación con enfermedades autoinmunes, además de la necesidad de un equipo multidisciplinario de especialistas, lo que dificulta su diagnóstico incluso en países de alto desarrollo. En nuestro país se realizó un estudio por neumólogos del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas", en donde se recopilaron datos de 168 neumólogos en todo el país, se encontró que cada uno diagnostica aproximadamente 8 pacientes con fibrosis pulmonar idiopática por año. En este estudio Barreto y colaboradores, demostró que la disponibilidad de una tomografía de la alta resolución para el abordaje diagnóstico fue de 89%, destacando que el 63% no cuenta con un radiólogo ni patólogo experto en enfermedades pulmonares y se estimó que un 31% no cuenta con laboratorios para realizar anticuerpos en busca de enfermedades autoinmunes. (15)

Con relación a enfermedades pulmonares intersticiales con desarrollo de HP del grupo 3, tampoco existen datos epidemiológicos en México y a nivel mundial se ha reportado que es el segundo grupo más prevalente, principalmente por enfermedades obstructivas, sin embargo, se ha visto que la combinación de enfermedades intersticiales y enfisema, lo que se conoce como síndrome combinado conlleva a una prevalencia más alta de hipertensión pulmonar. (15)

FISIOPATOLOGÍA

Existen diversos factores que contribuyen a la fisiopatología de la HP en conjunto con enfermedad intersticial pulmonar, en algunas publicaciones, se ha demostrado que la hipoxia crónica a la que están expuestos estos pacientes, provoca múltiples respuestas, como vasoconstricción pulmonar debida a la hipoxemia alveolar, hipercapnia y acidemia en casos crónicos y más graves, que puede ser reversible al inicio con uso de oxígeno suplementario, aunque la mayoría de los pacientes no están diagnosticados ni cuentan con esta suplementación, lo que origina una serie de eventos patológicos que causan mayor

daño vascular al desarrollar remodelación vascular e hipoxia crónica, que interfiere con la capacidad de la enzima sintetasa endotelial del óxido nítrico, responsable de producir óxido nítrico, este fenómeno denominado desacoplamiento de eNOS, que reduce su producción, altera la respuesta del ventrículo derecho a la sobrecarga de presión y disminuye su función ventricular, este daño endotelial más los fenómenos fibróticos propios de la enfermedad pulmonar intersticial, coadyuvan a reducir la capacitancia de los vasos pulmonares y disminuyen su respuesta a cambios de bajo gasto cardiaco, que en un inicio sólo se expresan en ejercicio y de manera más crónica, se expresan en reposo, esto altera la angiogénesis, disminuye la vascularización en áreas fibróticas y desarrollan angiogénesis en áreas no fibróticas, creando un desequilibrio en la perfusión pulmonar que se traduce en un incremento de múltiples interleucinas como el factor de necrosis tumoral, factor de crecimiento plaquetario, incremento del depósito de colágeno, que incrementa la remodelación vascular y fibrogenesis, a su vez activa la sobreproducción de vasoconstrictores pulmonares como endotelina y alteración en la respuesta al óxido nítrico que contribuye al desarrollo de HP. (16)

Se ha demostrado que un nivel de desaturación por debajo de 90 % por más de 5 minutos inicia estos mecanismos dentro del parénquima pulmonar; debido a todos los cambios fibróticos, alteración de interleucinas y remodelación vascular, una disminución de la difusión de los gases sanguíneos y oxígeno por daño a la membrana alveolocapilar y por la pérdida del sistema vascular, constituye esta cascada de eventos propios de la hipertensión pulmonar en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial. (17)

TOMOGRAFÍA DE TÓRAX

El diagnóstico no invasivo de HP es un método que vale la pena explorar, esto podría ser útil para el diagnóstico de PH-EPID y pronóstico; (18) la tomografía de tórax con la medición de tronco de la arteria pulmonar y la relación aorto pulmonar, han evidenciado en varios estudios una alta sensibilidad para asociación diagnóstica. La búsqueda de la relación entre la tomografía de tórax y el diagnóstico de HP se ha basado en mediciones de vasos sanguíneos en tomografías computarizadas, incluyendo el diámetro de la arteria pulmonar principal (DAPP) y la relación del PAPm, con el diámetro de la aorta (DA), ambas al nivel de la bifurcación de la arteria pulmonar principal. (16) (18) Se ha identificado una relación $> 0,9$ de la arteria pulmonar a la aorta es predictivo de un PAPm > 20 y disminución de la supervivencia. (18)

Algunos otros investigadores han combinado mediciones de vasos sanguíneos por tomografía de tórax (TC) con parámetros derivados de la ecocardiografía para mejorar la

precisión en el diagnóstico de HP, en donde se demostró que un diámetro de arterial pulmonar > 29 mm a nivel de la bifurcación de la arteria pulmonar correlaciona con hipertensión pulmonar. Otros estudios han demostrado que puede identificarse por la medición de arteria bronquial segmentaria con una relación de diámetro > 1 en al menos tres lóbulos, además del diámetro de la MPAD > 29 mm en pacientes con enfermedad parenquimatosa pulmonar; también la valoración entre la relación > 1 del ventrículo derecho en comparación con el ventrículo está asociado con un aumento de la RVP y predice la mortalidad en pacientes con EPID. (19)

En un estudio de Corson se encontró que la medición del tronco de la arteria pulmonar a nivel de la bifurcación mayor de 31 mm y 30.5 mm tenían una sensibilidad del 82 y 85% y especificidad de 95% a 90 %, respectivamente, de relación con la medición de la presión media de la arteria pulmonar. De igual manera se evidenció que la relación entre el diámetro de la arteria pulmonar y la aorta $> 1,04$ se asocia a diagnóstico de hipertensión pulmonar. (3) (19)

En otro estudio con datos de 706 sujetos normales de la base de datos Framingham Heart Study encontraron que el diámetro de la arteria pulmonar principal (MPAD) normal fue de $25,1 \pm 2,8$ mm (28,9 mm en hombres y 26,9 mm en mujeres), por lo que tuvo el propósito de investigar la sensibilidad y especificidad de los criterios basados en el diámetro de la arteria pulmonar principal, relación aortopulmonar con mediciones de cateterismo, para para diferenciar pacientes con HP de personas "normales" utilizando la definición clínica actual de HP, encontró que una medición de arteria pulmonar mayor de 31 mm tenía una sensibilidad de 82% y una especificidad de 95%, la relación aortopulmonar mayor de 1.08 mm tuvo una sensibilidad de 75% y una especificidad de 95%. (19)

El diagnóstico no invasivo de HP es un método que vale la pena desarrollar; este estudio investigó más a fondo las mediciones basadas en TC de los diámetros de los vasos como herramienta de diagnóstico en este contexto y encontró que, aunque la sensibilidad de tales mediciones es alta, aunque la especificidad puede no ser lo suficientemente alta para el uso de rutina en una población de pacientes clínicos. (20)

ECOCARDIOGRAFÍA

El cateterismo cardiaco derecho es el estándar de oro para el diagnóstico de HP, pero existen y se estudian otras herramientas diagnósticas como la ecocardiografía, que ha demostrado ser un excelente método para la evaluación inicial ante la sospecha de HP. Previo al cateterismo cardiaco se recomienda realizarlo, así como otros múltiples estudios

con el propósito de conocer el origen de la HP, ya que se ha demostrado que el ecocardiograma es efectivo para la evaluación funcional del ventrículo derecho y datos indirectos de HP, permite realizar un diagnóstico diferencial al detectar condiciones subyacentes tales como cardiopatías congénitas, patología valvular o enfermedad cardiaca izquierda, responsables de la presencia de esta condición. (1) (18)

Por otra parte, la ecocardiografía aporta información muy útil sobre parámetros que afectan el pronóstico y la evolución de la enfermedad.

Entre los parámetros para el diagnóstico de HP en un ecocardiograma, está la velocidad máxima de regurgitación tricúspide (VRT), que consiste en el escape retrogrado de la sangre por la válvula tricúspide cada vez que el ventrículo derecho se contrae y se relaciona directamente con la variación de presión e inversamente con el flujo pulmonar. El aumento de la presión pulmonar arterial provoca numerosos cambios morfológicos y funcionales que pueden ser detectados con la ecocardiografía, pero, desafortunadamente, sólo unos pocos son específicos o se correlacionan con la gravedad de la HP. (21) El 4º Simposio Mundial designó un VRT sistólico de 2,8 m/s por ecocardiograma para ser altamente indicativo de una alteración pulmonar subyacente, sin embargo, se ha asociado con un mayor riesgo con una regurgitación tricúspide por encima de 3.8 para determinar un alto grado de probabilidad, tanto en niños como adultos, también, está asociado con un mayor riesgo de mortalidad. (21) La determinación de VRT es un método relativamente económico y no invasivo; una revisión sistemática y metaanálisis sobre la precisión diagnóstico de la ecocardiografía arrojó una sensibilidad del 83% y una especificidad del 72% para detectar un diagnóstico posterior de HP. (22)

Estudios más recientes combinan otros métodos para evaluar la función del VD, incluido el diámetro del tracto de salida del VD, si bien la velocidad de regurgitación tricúspide parece ser más precisa en el diagnóstico de PH-ILD y han demostrado la capacidad de predecir malos resultados en pacientes con EPI con disfunción del VD. Estos signos de HP se pueden modificar por la duración y el carácter de los cambios subyacentes del lecho vascular pulmonar, la precarga del VD, la contractilidad y el acoplamiento ventrículo arterial, sin embargo, la capacidad que tiene el VD para adaptarse de forma progresiva a ese grado de presión es lo que finalmente, determina tanto la capacidad funcional de los pacientes como su supervivencia. (21) (22)

La gravedad de los hallazgos se asocia con una mayor elevación de las presiones en la arteria pulmonar y la presión media de la aurícula derecha, un menor índice cardiaco y deterioro de la capacidad de ejercicio, además, la insuficiencia tricúspide es un hallazgo

común en el estudio de los pacientes con HP; Se observa en el 80% de los pacientes con PAP sistólica > 35 mmHg y aproximadamente en el 96% de aquellos con PAP sistólica > 50 mmHg. (22)

La descripción morfológica de las dimensiones de las cavidades derechas, incluida la arteria pulmonar, la detección de la hipertrofia del VD y la presencia o no de derrame pericárdico son datos auxiliares. La hipertrofia del VD es la consecuencia principal del aumento de la poscarga y un valor superior a 5 mm en el grosor parietal es significativo. (22)

La excursión sistólica del plano del anillo tricúspideo (TAPSE) es una medida simple de obtener, se correlaciona con la función sistólica del VD, ya que el desplazamiento longitudinal del anillo, más que el movimiento de acortamiento radial es el causante del cambio del volumen de expulsión (20)

Los parámetros ecocardiográficos que se correlacionan de forma importante con el pronóstico de la enfermedad son el Área AD: > 19 cm²/m, la presencia de derrame pericárdico, Índice de excentricidad diastólico: > 1,8, TAPSE: < 1,5 cm e Índice de Tei: > 0,83. La presencia de alguno de estos valores es indicativa de mal pronóstico y obliga a implementar medidas terapéuticas lo más pronto posible con el fin de minimizar los riesgos y mejorar la curva de supervivencia de esta devastadora enfermedad. (22) (23)

DESATURACIÓN

Se ha definido con la presencia de una presión de oxígeno por debajo de 60 mmHg y una saturación por debajo de 88% por más de 5 minutos, estas mediciones se establecieron en estudios de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. (24)

De manera fisiológica, con el esfuerzo, el gasto cardíaco aumenta a medida que hay mayor demanda de oxígeno a nivel periférico al ejercitar los músculos, como resultado, hay una disminución del tiempo para el tránsito de la sangre en la circulación pulmonar. Cuando existe una enfermedad pulmonar con afección al intersticio, el parénquima o vascularidad, existen diversas alteraciones funcionales en el pulmón; se ha demostrado que los pacientes con disminución en la capacidad de difusión de gases debido a un aumento secundario a epitelio, intersticio o endotelio, destrucción de la membrana alveolocapilar o por pérdida del sistema vascular pulmonar, reduce el tiempo de resistencia o tiempo de tránsito en los pulmones, lo que origina hipoxemia a nivel tisular que al inicio puede ser transitoria, pero en casos crónicos desencadena una serie de eventos adversos para el paciente. (25)

En un estudio de 88 pacientes con EPOC estable, con una relación FEV1/FVC de $38 \pm 13\%$ e hipoxemia leve con una PaO₂ media $63,7 \pm 2,8$ mm Hg, fueron sometidos a monitoreo ambulatorio de 24 horas, los resultados fueron que 33 pacientes (38%) tuvieron saturación por debajo de 90% durante más del 30% del tiempo registrado, (26) también se observó que la saturación por debajo de 90 % fue mayor durante la noche. En otro estudio, Pulling y Cutaia midieron la saturación de oxígeno continuamente durante las actividades de la vida diaria en un grupo de 27 pacientes con EPOC leve que recibían oxígeno suplementario, ellos definían desaturación a un periodo de más de 30 segundos por debajo de 90 % de saturación, se observó que a pesar de uso de oxígeno suplementario los pacientes experimentaron una media de $0.9 \pm 0,1$ de desaturaciones por hora y la SpO₂ fue $< 90\%$ durante $24,6 \pm 3,8\%$ del tiempo registrado. lo que demostró que incluso durante el tratamiento con suplementos de oxígeno, la desaturación por esfuerzo ocurre con frecuencia en individuos con EPOC. (27)

Troy y Cols., demostraron que la hipoxemia nocturna se asocia con mal pronóstico y puede contribuir al desarrollo de HP en pacientes con EPI. (28) También se ha informado la presencia de apnea obstructiva del sueño con hipoxemia nocturna. asociado con mal pronóstico y progresión de la enfermedad en pacientes con FPI, el reconocimiento de la hipoxemia nocturna en pacientes con FPI podría arrojar luz no sólo sobre el diagnóstico de tales complicaciones, sino también en asociar la propia progresión de la enfermedad de la FPI. (29)

En un estudio multicéntrico prospectivo realizado en 165 pacientes durante un periodo de 3 años, tuvieron como objetivo investigar la prevalencia de la desaturación nocturna en la FPI y para determinar la asociación entre los patrones de forma de onda de desaturación nocturna y hallazgo clínico, se encontró que el número de pacientes que muestran desaturación nocturna fue que el 5% tuvo un patrón sostenido, donde los eventos debajo de 90 % duraron más de 655 segundos, un 52% un patrón periódico con duración de entre 30 y 655 segundos en más de dos periodos y un 43% con patrón intermitente en las que la recuperación entre cada ciclo era alcanzado con periodos de varios minutos, sin embargo el nivel más bajo de saturación de oxígeno y el tiempo debajo de 90 % se encontró en patrón sostenido (OR): 0,796, 95 % (IC): 0,637-0,994, $p = 0,04$; El patrón periódico se asoció con mayor grado de severidad de FPI, la carga hipoxémica fue significativamente mayor en pacientes con patrón intermitente y periódico, los pacientes con patrón sostenido tuvieron un tiempo acumulado de saturación por debajo de 90 %. (30).

El tiempo acumulado debajo de 90% saturación, se conoce como (T90), lo que traduce a mayor tiempo significa peor pronóstico, siendo éste un predictor robusto e independiente de todas las causas de mortalidad en estos pacientes, también el T90 > 20% se asoció con incremento del riesgo de hipertensión, diabetes tipo 2 mellitus, somnolencia severa, y mortalidad a los 5 años. (31)

Estos comportamientos dan como resultado ciclos anormales de hipoxia y re oxigenación, esto produce isquemia transitoria de los tejidos, concepto conocido como hipoxia crónica intermitente (CIH) con implicación clínica en varias enfermedades pulmonares y cardio metabólicas. (30) (31)

Esta hipoxemia crónica intermitente, aumenta la expresión de radicales libres de oxígeno (ROS), que son claves en la respuesta proinflamatoria, además varias citoquinas inflamatorias aumentan su concentración, generando un estado inflamatorio sistémico, aumentando la vascularización, moléculas de adhesión celular como VCAM-1, y activando el sistema nervioso simpático. Las principales consecuencias son la disfunción endotelial, la desregulación metabólica y un estado de hipercoagulabilidad, mecanismos identificados como patogénicos en diferentes compromisos en modelos clínicos y experimentales, la hipoxia también aumenta el tono vagal eferente. (32) Estos mecánicos-autonómicos e interacciones, causadas después de cada evento obstructivo, pueden desencadenar arritmias auriculares y ventriculares, esta exposición crónica a CIH puede agotar los cuerpos carotídeos de óxido nítrico (NO), mejorar la sensibilidad del reflejo quimiorreceptor periférico y aumentar la resistencia vascular pulmonar; esta cascada inflamatoria repercute en el territorio vascular provocando disfunción endotelial, como la proteína C reactiva con alta sensibilidad (h-CRP), un reactivo de fase aguda que se estimula contra el TNF- α , y las interleucinas proinflamatorias IL-6 e IL-8 están elevadas en estos pacientes. (30) (32)

En un estudio donde se observó pacientes con HP con desaturación por debajo de 90% y pacientes con desaturación sin diagnóstico de hipertensión pulmonar, se observó que desarrollaban mayor número de caídas de desaturación y duraciones más prolongadas de las caídas en los que tenían ya hipertensión pulmonar, por lo que se concluyó que es muy probable una relación causal entre la desaturación nocturna y la PH permanente y las caídas hipoxémicas adicionales durante el sueño probablemente contribuyan al desarrollo de hipertensión pulmonar permanente. (33)

PRONÓSTICO

La HP en presencia de una enfermedad pulmonar que implica mal pronóstico y riesgo elevado de mortalidad, en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial con datos sugestivos de HP, es obligatorio el abordaje, La PH asociada a EPID (EPID-PH) está claramente relacionada con una reducción estado funcional y peores resultados, se han descrito varios datos como factores pronósticos, como la presencia por tomografía de tórax de una arteria pulmonar mayor a 30 mm por ecocardiografía que correlaciona con varios factores pronósticos de la enfermedad, como aumento de la tasa de mortalidad. (34)

Los pacientes con un área de aurícula derecha mayor de 19 mm, presencia de derrame pericárdico, TAPSE menos de 15 mm, el índice de rendimiento miocárdico o índice Tei, es una estimación global tanto de la función sistólica como diastólica ventricular y está basado en la relación del trabajo eyectivo y no eyectivo del corazón, un índice mayor a 0.83 es asociado a mal pronóstico, además del índice de excentricidad diastólica mayor a 18 mm, una velocidad de regurgitación tricúspidea aumentada (TRV) es común en niños y adultos con anemia de células falciformes (ACF) está asociado con mayor riesgo de mortalidad, encontrar alguno de estos valores es indicativo de mal pronóstico y obliga a tomar medidas terapéuticas lo más pronto posible con el fin de minimizar los riesgos y mejorar la supervivencia de esta devastadora enfermedad. (35)

Nadrous y Cols, informaron que una estimación de la presión arterial sistólica pulmonar (PASAP) en la ecocardiografía transtorácica (ETT) más de 50 mmHg se asocia 0.7 años como mediana de supervivencia que en comparación con más de 4 años para aquellos con un PSAP menor de 50 mmHg. (36) Otro estudio de Song y Cols. [9] informó una tasa de mortalidad a 1 año del 61,2% para pacientes con FPI y una PSAP estimada más de 40 mmHg en TTE frente al 19,9% para aquellos cuyo PSAP era inferior a 40 mmHg. (34) (35)

Minay y Cols. realizaron pruebas de oximetría nocturna en 43 pacientes con HAPI y HAP asociada a enfermedades del tejido conjuntivo y encontró que la hipoxemia nocturna estuvo presente en el 69,8% de los pacientes; y que el grupo de hipoxia nocturna tenía un péptido natriurético tipo B o péptido natriurético cerebral (BNP) más alto, una presión auricular derecha (PAD) más alta, una presión de la arteria pulmonar media (PAPM) incrementada, mayor resistencia pulmonar vascular (RPV) y menor índice cardiaco (IC), que el grupo sin hipoxia, lo que sugiere que la hipoxemia nocturna se asocia con la progresión de la HP, la desregulación de la función ventricular derecha que indican mal pronóstico. (37)

Un estudio longitudinal sugirió que la PAPm aumenta alrededor de 1.8 mmHg por año, se ha informado una rápida progresión de la HP en pacientes con FPI en estadio tardío y se asocia con un mayor riesgo de exacerbación aguda en la fibrosis pulmonar idiopática avanzada. (38)

Una gran parte (50%) de PH-IPF es leve con PAPm en el rango de 25 a 30 mmHg; sin embargo, sobre El 10% de los pacientes tiene HP grave. (38) Un grupo de pacientes con riesgo particular de HP severa son aquellos con fibrosis pulmonar y enfisema, llamado síndrome combinado (SC), El SC se caracteriza por la combinación de fibrosis intersticial y enfisema pulmonar y se ha encontrado que la hipertensión pulmonar se encuentra en hasta el 50% de los pacientes con SC, con la mayoría de Aquellos con PH-SC que tienen problemas pulmonares graves. (39)

Un estudio retrospectivo con 79 pacientes con FPI sometidos a cateterismo cardiaco derecho (CCD), como parte de su evaluación para el trasplante de pulmón encontró una 1 mortalidad anual del 28% para pacientes con enfermedades pulmonares e hipertensión frente al 5,5% para los que no la padecen. (38) (39)

El Registro de Giessen de 2.067 pacientes con HP de diversas causas confirmaron los hallazgos de estudios previos más pequeños, demostrando que los pacientes con HP del grupo 3 tienen mucho peor pronóstico que aquellos con PAH, la supervivencia a 1 año en el grupo 3 era del 79.5% mientras que los otros grupos a 1 año era de 88.2%, sin embargo, la supervivencia a 5 años en el grupo 3 se estimó en 38.1% frente a 59.4% de los otros grupos. (39)

Entre pacientes con enfermedad del grupo 3, aquellos con ILD tenían supervivencia significativamente peor a 1, 3 y 5 años que aquellos con EPOC (71,9%, 40,3% y 22,5% vs 87,7%, 66,3% y 54,0%, respectivamente. (40)

Un registro francés mostró una diferencia en la supervivencia a 3 años, en el grupo de HP con enfermedad pulmonar intersticial obtuvo una supervivencia de 22.9 % a diferencia de tener síndrome combinado sin HP con un 40% y sólo tener HP sin enfermedad pulmonar con un 30%. (40)

JUSTIFICACION Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El diagnostico de HP en población con enfermedad pulmonar intersticial crónica es escasa en el mundo y casi nula en nuestro país, debido a múltiples factores como el escaso diagnóstico en primer lugar de enfermedades pulmonares intersticiales en sus más de 200

variantes, de origen primario, secundaria a agentes exposicionales o secundaria a enfermedades autoinmunes o reumatológicas, y en segundo término la poca sospecha de hipertensión pulmonar, el largo proceso de protocolo de diagnóstico, el costo de esos recursos y sobre todo el seguimiento y tratamiento de estos pacientes. Aproximadamente en México se estima que cerca de 3 mil casos son diagnosticados con hipertensión pulmonar y se desconoce el número exacto de los cuales son secundarios a enfermedad pulmonar intersticial, tentativamente se estima que al menos mil pacientes padecen estas dos enfermedades. (10) (13) (14) (30)

Debido a esta situación es de suma importancia revisar los recursos con los que contamos en nuestro país para el desarrollo de estrategias o protocolos diagnósticos y así brindar mejor calidad de vida a estos pacientes, por lo que se busca relacionar los índices de desaturación nocturna y diurna, así como los hallazgos tomográficos para inicio de protocolo diagnóstico para la población de enfermedad pulmonar intersticial con hipertensión pulmonar, con la finalidad de mejorar las condiciones clínicas de estos pacientes.

Existe evidencia que sustenta que los niveles de desaturación están relacionados con mayor riesgo de hipertensión pulmonar, secundario a los cambios fisiopatológicos, como el aumento de las resistencias vasculares, las alteraciones de la cascada de reacción inflamatoria incrementadas, los cambios que sufre el ventrículo derecho para adaptarse a los cambios vasculares pulmonares secundarios a hipoxia crónica, debido a esto se plantea buscar la relación de índices de hipoxemia con estos cambios patológicos que ayuden a identificar tempranamente a estos pacientes, además se busca identificar otros mecanismos que ocasionen cambios tempranos, como la visualización del tronco de la arteria pulmonar en una tomografía de tórax o la relación aorto-pulmonar para identificar tempranamente y poder iniciar el diagnóstico y seguimiento de esta población. (10) (12) (16) (32)

PREGUNTA

¿Cuál es la relación de los niveles de desaturación, la relación aorto pulmonar y medición del tronco de la pulmonar con cambios ecocardiográficos que identifican riesgo alto para HP en pacientes con enfermedad intersticial pulmonar?

HIPOTESIS

Los niveles de desaturación durante 24 horas, la medición del tronco de la arteria pulmonar y la relación aortopulmonar se relacionan con los hallazgos ecocardiográficos de riesgo alto de hipertensión pulmonar en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial.

OBJETIVO GENERAL

- Evaluar la asociación entre la relación aorto-pulmonar, tronco de la arteria pulmonar evaluada por tomografía y la saturación de 24 horas sobre el riesgo alto de hipertensión pulmonar con enfermedad pulmonar intersticial difusa

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Comprobar la relación de desaturación diurna y nocturna con el aumento de hipertensión pulmonar en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial
- Documentar la asociación de tronco de la arteria pulmonar con riesgo intermedio a alto de hipertensión pulmonar en enfermedad pulmonar intersticial difusa a altura de 2240 metros sobre el nivel del mar
- Evidenciar la relación aortopulmonar con el riesgo alto de hipertensión pulmonar en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial difusa

POBLACIÓN:

Pacientes con diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial del Instituto Nacional De Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas en el periodo de enero 2016 a diciembre 2018.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes con diagnóstico confirmado de EPID por tomografía de alta resolución
- Pacientes con ecocardiograma durante el escrutinio diagnóstico de EPID
- Hombres y mujeres mayores de 40 años
- Pacientes a que vivan a una altitud de 2240 metros sobre el mar

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes que no cuenten con velocidad de regurgitación tricúspidea en el ecocardiograma
- Pacientes sin alteración en el parénquima pulmonar de tipo intersticial

PROCEDIMIENTOS

Se evaluó a 90 pacientes con diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial difusa en busca de hipertensión pulmonar, del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”, a todos se les evaluó saturación de 24 horas, mediante un oxímetro de marca Nonin 2500 PalmSAT, además se les realizó un ecocardiograma con un ultrasonido Philips affinity 30 con un cardiólogo especializado en ecocardiografía con más de 10 años de experiencia, se utilizó un tomógrafo Siemens, somatom definition AS para las tomografías de tórax.

TAMAÑO DE MUESTRA:

A conveniencia.

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES			
NOMBRE	DEFINICION CONCEPTUAL	ESCALA	VALOR
Edad	Años de vida	Continua	Años
Sexo	Sexo biológico	Categorico, dicotómica	Mujer: 0 Hombre: 1
Riesgo de hipertensión pulmonar	Resultado de mediciones ecocardiográficas	Categorica, dicotómica	Riesgo bajo-intermedio:0 Riesgo alto: 1
Diámetro de tronco de arteria pulmonar	Medición a nivel de bifurcación de	Continua	milímetros

	arteria pulmonar en tomografía de tórax		
Relación aorto-pulmonar	Medición en diámetro de arterial pulmonar y aorta a nivel de bifurcación de arteria pulmonar en tomografía	Continua	milímetros
Volumen indexado de la aurícula derecha	Volumen de la aurícula derecha indexado a la aurícula derecha	Continua	Valor en ml/m ²
Diámetro basal del ventrículo derecho	Diámetro a nivel basal del ventrículo derecho en la evaluación inicial	Continua	Valor en mm
Diámetro medio de ventrículo derecho	Diámetro medio de ventrículo derecho en evaluación inicial	Continua	Valor en mm
Longitud de ventrículo derecho	Longitud de ventrículo derecho en valoración inicial	Continua	Valor en mm
Presión estimada de la aurícula derecha	Estimada a partir del diámetro y colapsabilidad a la inspiración de la vena cava inferior	Continua	Valor en mmHg
Estimación de la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP estimada)	Calculada por la formula: $4 \times \text{velocidad de regurgitación tricuspídea}^2 + \text{presión estimada de la aurícula derecha}$	Continua	Valor en mmHg

Fracción de excursión del ventrículo derecho (FEVI)	Calculada por formula de Simpson biplano (volumen diástole-sístole/diástole)	Continua	Valor en %
Saturación basal	Saturación en reposo en la evaluación basal	Continua	Valor en %
Eventos de desaturación en tiempo de registro	Numero de eventos de desaturación debajo de 88 % durante el tiempo de registro	Continua, dicotómica	Eventos menores a 5 durante tiempo de registro: 0 Eventos mayores a 5 durante tiempo de registro: 1
Tiempo de saturación	Saturación debajo de 88 % durante el tiempo de registro	Continua, dicotómica	Saturación debajo de 88 % por menos de 5 minutos del tiempo de registro: 0 Saturación debajo de 88 % por más de 5 minutos del registro: 1
Relación diámetro de ventrículo derecho y ventrículo izquierdo	Diámetro ventrículo derecho entre diámetro ventrículo izquierdo por ecocardiografía	Dicotómica, categórica	Relación ventrículo derecho, ventrículo izquierdo menor a 1: 0 Relación ventrículo derecho, ventrículo izquierdo mayor a 1: 1
Velocidad Máxima de Regurgitación Tricúspidea	Flujo regurgitante en válvula	Continua	Valor en m/s

	tricúspidea trans- sistole		
--	-------------------------------	--	--

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La captura de los datos se llevó a cabo en el programa Excel, el análisis estadístico se realizó en el programa STATA versión 14.1. Los resultados del análisis descriptivo se presentaron en porcentajes y frecuencias para las variables categóricas, para las variables continuas se realizó una prueba de Shapiro Wilk para evaluar la distribución de los datos, aquellos con distribución normal se presentaron en promedio y desviación estándar, mientras que, para las variables continuas con distribución no normal, los datos se reportaron con mediana y los percentiles 25, 75.

Con la finalidad de comparar los grupos de estudio se realizó una chi. -cuadrada o χ^2 de Fisher para las variables cualitativas, para las variables continuas se realizó una t-student para las muestras independientes o U de Mann Whitney.

Finalmente, se realizó una regresión logística para evaluar la asociación de las variables independientes y el riesgo de tener riesgo alto de HP. Se consideró estadísticamente significativo una $p < 0.05$

RESULTADOS

Se reclutaron 96 pacientes con diagnóstico de enfermedad intersticial pulmonar que se realizaron en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, "Ismael Cosío Villegas" en el periodo de enero 2016 a diciembre 2018, los cuales 22 tenían fibrosis pulmonar idiopática, 36 pacientes secundario a enfermedades reumatológicas y 9 con neumonitis por hipersensibilidad; todos fueron sometidos a protocolo diagnóstico de hipertensión pulmonar, se evidencio que 13 pacientes no se encontraron sus tomografías en el sistema del Instituto y 14 no tenían medición de velocidad de regurgitación tricúspidea en el ecocardiograma, dando total de 26 pacientes que cumplieron con los criterios de exclusión, quedo un total de 69 pacientes con todos los criterios de inclusión, de los cuales se encontró que 10 tenían bajo riesgo de hipertensión pulmonar, 32 tenían riesgo intermedio de hipertensión pulmonar y 27 pacientes con riesgo algo de HP, todos contaron con registro de saturación en 24 horas.

Las características de la población, con las diversas variables, 40 % con alto riesgo de HP con FPI, 40 % secundaria a enfermedad reumatológica 20 % (p=0.192), en el género se evidencio el 50% (n=13) eran hombres con probabilidad alta de hipertensión pulmonar por ecocardiografía y solo 39.5% (n=17) en probabilidad baja-media de HP, los pacientes tenían mayor edad (69.12± 8.9) en el grupo de probabilidad alta a diferencia de una menor edad en el grupo de media-baja probabilidad con (62.5 ±10.9) años (p=0.012), en cuanto a comorbilidades de la población, no se encontró evidencia significativa que incremente el riesgo de hp, el 19.2 %(n=5) tenían alta probabilidad mientras que 16.3 % (n=7) con baja probabilidad, los pacientes con probabilidad alta, el 23% (n=6) contaban con hipertensión arterial sistémica y 15.4% (n=4) diabetes mellitus, mientras que en el otro grupo 32.6 % (n=14) y 43% (n=10) respectivamente. En cuanto a signos vitales analizados no se encontró cambios significativos en frecuencia cardiaca y frecuencia respiratoria. Se analizaron pruebas de función pulmonar, de las cuales no fueron significativas para riesgo alto de HP, las cuales se muestran en la **tabla 1**.

Tabla 1

Características basales de la población			
Variable	Probabilidad alta de hipertensión pulmonar	Probabilidad media-baja de hipertensión pulmonar	p
Fibrosis pulmonar idiopática	10 (40)	12 (28.57)	
Secundaria a enfermedad reumatológica	10 (40)	26 (61.90)	0.192
Neumonitis por hipersensibilidad	5 (20)	4 (9.52)	
Hombres	13 (50)	17 (39.5)	0.395
Edad, años	69.12 ± 8.937	62.58 ± 10.900	0.012
Obesidad (>30 IMC)	5 (19.2)	7 (16.3)	0.754
Hipertensión arterial	6 (23.1)	14 (32.6)	0.400
Diabetes mellitus	4 (15.4)	10 (43)	0.431
FC, lpm	84 ± 12.293	82 ±14.311	0.540
FR, rpm	20.96 ± 2.804	20 ±4.488	0.988

FVC, lt	1.78 ± 0.620	2.06 ± 0.961	0.181
FVC, %	58.05 ± 18.067)	68.56 ± 26.822	0.107
FEV1, %	66 ± 22.739	73.08 ± 29.039	0.328
FEV1/FVC, lt/lt	0.86 [0.77-0.89]	0.87 [0.81-0.91]	0.320
DLCO, %	48.25 ± 19.934	54.78 ± 21.081	0.262

FC, frecuencia cardiaca; FR, frecuencia respiratoria; FVC, capacidad vital forzada; FEV1, volumen espiratorio forzado en el primer segundo; DLCO, difusión de monóxido de carbono.

Las características ecocardiográficas evaluadas en la población, se demostró cambios significativos en el diámetro basal del ventrículo derecho 40.13 ± 7.034 mm, en el grupo de alta probabilidad de HP a diferencia de 34.77 ± 6.521 mm, en el otro grupo ($p=0.002$), no así en los otros diámetros del ventrículo derecho, no se evidenciaron datos de disfunción sistólica del ventrículo derecho; se encontró una relación del ventrículo derecho/ ventrículo izquierdo > 1.055 mm [0.900-1.147($p=0.000$)] en alto riesgo de HP, resto de parámetros descritos en la **tabla 2**.

Tabla 2

Características ecocardiográficas de la población

Variable	Probabilidad alta de hipertensión Pulmonar	Probabilidad media-baja de hipertensión Pulmonar	p
Diámetro basal VD, mm	40.13 ± 7.034	34.77 ± 6.521	0.002
Diámetro medio de VD, mm	26.39 ± 7.482	25.39 ± 5.568	0.609
Longitud VD, mm	76.39 ± 8.622	74.16 ± 12.780	0.433
TAPSE, mm	19 [17.83-22.00]	20 [18.00-22.00]	0.352
FAC VD, mm	40.50 [35.00-46.50]	42.00 [39.00-46.00]	0.222
S tricúspidea, cm/s	11.40 [9.67-12.55]	11.00 [10.00-12.10]	0.934
FEVI, %	60.00 [58.00-63.25]	64.00 [61.00-67.00]	0.003
PSAP, mmHg	50.50 [43.75-70.40]	31.00 [27.00-34.00]	0.000
Relación VD / VI, mm	1.055 [0.900-1.147]	0.870 [0.800-0.9500]	0.000
Presión AD, mmHg	5.00 [5.00-5.00]	5.00 [5.00-5.00]	0.746
Diámetro AD, mm	28.00 [22.25-41.25]	22.00 [17.25-27.00]	0.002
Colapso respiratorio VCI, mm	2.00 [2.00-2.00]	2.00 [2.00-2.00]	0.154

Velocidad máxima de regurgitación tricúspidea, m/s	3.30 [3.01-3.88]	2.50 [2.31-2.69]	0.000
--	------------------	------------------	-------

VD, ventrículo derecho; TAPSE, excursión sistólica del anillo tricúspideo; FAC VD, fracción de acortamiento de ventrículo derecho; PSAP, presión sistólica de la arteria pulmonar; VI, ventrículo izquierdo; AD, aurícula derecha; VCI, vena cava inferior.

Se evaluaron 2 variables en la tomografía de tórax al diagnóstico de enfermedad intersticial pulmonar idiopática en abordaje de hipertensión pulmonar, se encontró el diámetro de arteria pulmonar no significativo para ambos grupos (34.923 ± 4.251 Vs 32.772 ± 4.777) ($P=0.058$), en cuanto a la relación aorto-pulmonar 1.168 ± 0.217 mm, en el grupo de alto riesgo y 1.055 ± 0.205 de riesgo bajo-intermedio ($P=0.034$), descritos en la **tabla 3**. No se observaron cambios significativos en cuanto a alteraciones en la saturación registrada en 24 horas, así como en el uso de oxígeno suplementario de uso crónico, variables descritas en la **tabla 4**.

Tabla 3

Características tomográficas de la población			
Variable	Probabilidad alta de hipertensión Pulmonar	Probabilidad media-baja de hipertensión Pulmonar	p
Diámetro de tronco de arteria pulmonar, mm	34.923 ± 4.251	32.772 ± 4.777	0.058
Relación aorto-pulmonar, media, mm	1.168 ± 0.217	1.055 ± 0.205	0.034

Tabla 4

Características de saturación en 24 horas de la población			
Variable	Probabilidad alta de hipertensión Pulmonar	Probabilidad media-baja de hipertensión Pulmonar	p
Uso de oxígeno suplementario, %	10 (100)	20 (87)	0.536
Total de eventos < 88%, %	87.00 [59.25-153.50]	89.50 [58.25-165.00]	0.851

Tiempo de saturación <88 %, %	169.35 [64.80-391.40]	156.95 [95.90-358.58]	0.765
saturación basal, %	91.30 ± 3.063	91.70 ±3.180	0.650
Saturación máxima, %	100 [99.00-100.00]	100 [99.00-100.00]	0.520
saturación mínima, %	60.50 [41.75-71.75]	61.50 [53.00-68.50]	0.824
Eventos con saturación <90%, n	21 [7.25-34.00]	24.50 [8.00-37.50]	0.656
Eventos con saturación <80%, n	15.50 [7.75-29.00]	17.50 [6.50-37.25]	0.871
Eventos con saturación <75%, n	7.00 [3.00-14.75]	4.00 [2.00-9.00]	0.280
Eventos con saturación <70%, n	1.00 [0.00-5.00]	1.00 [0.00-4.75]	0.645
Eventos con saturación <65%, n	0.00 [0.00-2.00]	0.00 [0.00-1.75]	0.953
Eventos con saturación <60%, n	0.00 [0.00-1.00]	0.00 [0.00-0.00]	0.396
Tiempo de saturación <90 %, min	26.70 [9.80-51.20]	16.80 [11.70-47.90]	0.798
Tiempo de saturación <85 %, min	7.15 [2.29-13.95]	5.05 [2.30-9.52]	0.510
Tiempo de saturación <80%, min	1.25 [0.65-5.40]	0.90 [0.30-0.90]	0.515
Tiempo de saturación <75 %, min	0.30 [0.00-2.35]	0.20 [0.03-0.95]	0.522
Tiempo de saturación <70 %, min	0.10 [0.00-0.35]	0.05 [0.00-0.20]	0.210
Tiempo de saturación <65 %, min	0.00 [0.00-0.20]	0.00 [0.00-0.10]	0.56
Tiempo de saturación <60 %, min	0.00 [0.00-0.00]	0.00 [0.00-0.00]	0.285

Tabla 5

FACTORES ASOCIADOS A RIESGO ALTO DE HP

VARIABLE	OR	IC 95%	P
Edad, años	1.06	1.012 - 1.128	0.017
Hombres	1.52	0.57 - 4.08	0.397
Obesidad	1.22	0.34 - 4.34	0.754
Hipertensión arterial sistémica	0.62	0.20 - 1.89	0.402
Diabetes mellitus	0.60	0.16 - 2.15	0.434
Frecuencia cardiaca, lpm	1.01	0.97 - 1.05	0.432
EPOC	0.39	0.04 - 3.69	0.412
Insuficiencia cardiaca derecha	1.00	0.56 - 1.95	0.881
Frecuencia respiratoria, rpm	0.98	0.85 - 1.13	0.807
Capacidad vital forzada, lt	0.66	0.34 - 1.29	0.235
Capacidad vital forzada, %	0.98	0.95 - 1.00	0.111
FEV1, %	0.989	0.96 - 1.01	0.324
FEV1 /FVC, l/l	0.341	0.00 - 132.56	0.724
DLCO, %	0.983	0.95 - 1.01	0.260
Diámetro basal ventrículo derecho, mm	1.13	1.03 - 1.24	0.005
Diámetro medio de ventrículo derecho, mm	1.02	0.94 - 1.10	0.603
Diámetro medio de ventrículo derecho >35 mm	2.42	0.49 a 11.82	0.273
Longitud ventrículo derecho, mm	1.018	0.97 - 1.06	0.428
Relación ventrículo derecho/ventrículo izquierdo	17.5	4.20 - 72.75	0.000
TAPSE, mm	0.91	0.77 - 1.07	0.259
Facción de acortamiento ventrículo derecho, mm	0.94	0.87 - 1.01	0.109
S tricúspidea ventrículo derecho, cm/s	0.92	0.70 - 1.20	0.550
FEVI, %	0.85	0.749 - 0.96	0.013
PSAP, mmHg	1.46	1.18 - 1.79	0.000
Presión aurícula derecha, mmHg	1.04	0.79 - 1.38	0.745
Diámetro aurícula derecha, mm	1.11	1.03 - 1.19	0.004
Colapso respiratorio de vena cava inferior, cm	4.41	0.49 - 38.99	0.182

Diámetro tronco arteria pulmonar, mm	1.11	0.99 - 1.24	0.064
Diámetro tronco arteria pulmonar, 34 mm (mediana población)	2.62	0.95 - 7	0.061
Relación aortopulmonar, mm	12.98	1.12 - 150	0.040
Relación aortopulmonar, 1.2 mm (percentil 75)	2.90	1.03 - 8	0.042
Diámetro vena cava inferior, mm	0.79	0.21 - 2	0.733
Tiempo de saturación debajo, min	0.99	0.99 - 1.00	0.780
Tiempo de saturación debajo, 160 min (mediana población)	1.11	0.37 - 3.33	0.842
Saturación basal, %	0.95	0.80 - 1.14	0.643
Eventos debajo de 88 %, n	0.99	0.99 - 1.00	0.399

DISCUSION

En nuestros resultados no se evidenció que ser hombre represente un incremento en el riesgo de hipertensión pulmonar, en la literatura se ha reportado una relación mujer: hombre de 4:1, con una media de edad de 50 años, aunque se puede presentar a cualquier edad, Se menciona que las mujeres y jóvenes tienen mayor supervivencia. (10) en otro estudio publicado en la revista CHEST en 2010 informo una proporción de 1.7: 1 de mujeres a hombres de HP (41), mientras tanto en población con fibrosis pulmonar idiopática la incidencia anual reportada en estado unidos es de 6.8 a 17.4 por cada 100,000 habitantes, reportada en población masculina con más de 60 años. (14)

Se analizaron comorbilidades comunes de población mexicana, como diabetes, hipertensión arterial sistémica y obesidad, de los cuales no se obtuvieron resultados significativos sobre el riesgo alto de hipertensión pulmonar, hasta el momento lo que se ha encontrado en la literatura es que pacientes con diabetes mellitus, esta comorbilidad tiene participación en el daño microvascular por incremento de oxidación metabólica que pueden contribuir al daño vascular pulmonar, Se ha demostrado que la incidencia de diabetes en pacientes con HP es mayor que en la población general, lo que sugiere una conexión entre las dos enfermedades, aunque los mecanismos que contribuyen al desarrollo de la hipertensión pulmonar han sido ampliamente estudiados, el efecto de la diabetes sobre la vascularidad pulmonar es menos conocido. (42).

En cuanto a la obesidad, en el estudio REVEAL donde se estudiaron a 2.525 adultos, se encontró que el gradiente de presión transpulmonar (GPT), fue ligeramente inferior en pacientes con IMC >30 kg/m² ($40,7 \pm 13,1$ mm Hg) en comparación con los con IMC <30 kg/m² ($42,1 \pm 13,8$ mm Hg) y en pacientes con hipertensión sistémica ($40,0 \pm 13,4$ mm Hg) en comparación con los que no tienen hipertensión ($42,8 \pm 13,8$ mm Hg), en un estudio realizado a una altitud de 2240 metros sobre el nivel del mar, se evidenció que a la altitud de la Ciudad de México y con IMC > 30 kg/m², las variables relacionadas con el intercambio gaseoso y espirometría simple comienzan a deteriorarse; son evidentes con IMC > 40 kg/m². (43)

En cuanto a las pruebas de función pulmonar, se incluyeron en el estudio, medición de FVC en litros (1.78 ± 0.620), FEV1 en % (66 ± 22.739) y DLCO % (48.25 ± 19.934) resultados en el grupo de alto riesgo de HP, de los cuales no fueron significativos; en un estudio publicado en 2015 sobre el cribado de hipertensión pulmonar en una cohorte española de pacientes con esclerosis sistémica, se evidenció que según el registro PHAROS los criterios de riesgo el desarrollo de HP son una difusión de monóxido de carbono [DLco] $< 55\%$ del valor teórico o un cociente capacidad vital forzada [CVF]/DLco $> 1,6$), con lo que consigue diagnosticar a pacientes en fases funcionales precoces con supervivencias del 75% a los 3 años. (44)

Sin embargo otro estudio publicado en 2021 en ciudad de México, con población sana, demostró en el grupo de 50 a 59 años, las pruebas de función pulmonar en población masculina, valor de FVC de 3.17 ± 0.34 l y un FEV1 en hombres de 2.94 ± 0.63 l. (45) en otro estudio con 327 pacientes con diagnóstico de EPOC con un FEV1 : $45\% \pm 19\%$ predicho, edad: 64 ± 8 años, IMC: 27 ± 7 kg/m², se evidenció que el 2 presentaban hipertensión pulmonar, se ha demostrado que una DLCO $< 35\%$ del predicho tiene peor pronóstico en enfermedad pulmonar crónica y HP. Nuestra población presenta marcadores de función pulmonar en moderado a grave, por lo que se sugieren más estudios para establecer valores de riesgo alto. (46)

La tomografía de tórax con la medición de tronco de la arteria pulmonar y la relación aorta pulmonar, han evidenciado en varios estudios una alta sensibilidad para asociación diagnóstica. (16) una relación $> 0,9$ de la arteria pulmonar a la aorta es predictivo de un MPAP > 20 y disminución de la supervivencia. (18) Un diámetro de arterial pulmonar > 29 mm a nivel de la bifurcación de la arteria pulmonar, correlaciona con hipertensión pulmonar. Otros estudios han demostrado También la valoración entre la relación > 1 del ventrículo

derecho en comparación con el ventrículo está asociado con un aumento de la RVP y predice la mortalidad en pacientes con EPI. (47)

En un estudio de Corson se encontró que la medición del tronco de la arteria pulmonar a nivel de la bifurcación mayor de 31 mm tenía una sensibilidad del 82 y especificidad de 95% de relación con la medición de la presión media de la arteria pulmonar y que la relación de la arteria pulmonar y aorta >1.04 mm se asocia a diagnóstico de HP. En otro estudio con datos de 706 sujetos normales de la base de datos Framingham Heart Study encontraron una medición de arteria pulmonar mayor de 31 mm tenía una sensibilidad de 82% y una especificidad de 95%, la relación aortopulmonar mayor de 1.08 mm tuvo una sensibilidad de 75% y una especificidad de 95%. (3) (19) (47)

En un estudio donde se examinaron 1.000 tomografías computarizadas torácicas, se observaron cambios del diámetro aórtico respecto a hipertensión arterial sistémica, EPOC, DM y tabaquismo, de los cuales ninguno presento valor significativo, sólo está relacionado con la edad, la tasa de crecimiento del diámetro disminuye a los 50 a 80 años y aumenta de nuevo después de los 80 años, debido a esta situación se podría asociar una mayor relación entre la arteria pulmonar y aorta, para el riesgo alto de HP más significativo que la medición de arteria pulmonar, como medición única. (48)

Los parámetros ecocardiográficos con valores significativos fueron el diámetro basal del ventrículo derecho 1.13 OR [IC 1.03-1.24, $p=0.005$], la relación del ventrículo derecho/ventrículo izquierdo 17.5 OR [IC 4.20 a 72.75, $p=0.000$], medición de PSAP 1.46 OR [IC 1.18 - 1.79, $P=0.013$], diámetro de aurícula derecha 1.11 [OR IC 1.030 - 1.19, $p=0.004$] y FEVI 0.85 OR [IC 0.749 - 0.96, $P=0.013$] observados en la **tabla 5**, resultados relacionados tempranamente con el riesgo de hipertensión pulmonar del grupo 3 y en varias publicaciones donde la elevación del diámetro (> 19 cm²/m) y presión de la aurícula derecha, menor índice cardiaco se asocia a mayor gravedad de los pacientes. (22) La medición de TAPSE se correlaciona con la función sistólica del ventrículo derecho, una menor medición de desplazamiento es causante del cambio del volumen de expulsión, lo que traduce una disfunción del VD. (22) (23) (48)

Las variables evaluadas mediante ecocardiografía y relacionados con la disfunción sistólica del ventrículo derecho fueron: TAPSE, velocidad de regurgitación tricúspidea, diámetro diastólico y sistólico del VD, fracción de acortamiento del diámetro del VD, área diastólica y sistólica del VD, fracción de acortamiento de área del VD, diámetro diastólico y sistólico del tracto de salida del VD diámetros diastólico y sistólico del VI y la relación ventrículo derecho/ventrículo izquierdo, las mediciones incluidas en el estudio, no

representaron valores significativos para la presencia de disfunción sistólica del VD, recordando que los pacientes analizados, se encontraban clínicamente estables en protocolo diagnóstico de HP. (49)

Se analizaron los registros de saturación por oximetría de pulso, durante 24 horas, los datos recabados, no fueron significativos para el riesgo alto de HP por ecocardiografía, sin embargo, la población presentó alto índice de eventos de saturación debajo de 88 % y tiempo mayor de 5 minutos debajo de 88% durante todo el registro.

Minay y Cols. realizaron pruebas de oximetría nocturna en 43 pacientes con HAPI y HAP asociada a enfermedades del tejido conjuntivo y encontró que la hipoxemia nocturna estuvo presente en el 69,8% de los pacientes; y que el grupo de hipoxia nocturna tenía un péptido natriurético cerebral (BNP), presión auricular derecha (PAD), presión de la arteria pulmonar media (PAPM) más altas, mayor resistencia pulmonar vascular (RPV) y menor índice cardíaco (IC), que el grupo sin hipoxia, lo que sugiere que la hipoxemia nocturna se asocia con la progresión de la HP. (37)

Se ha demostrado que la saturación por debajo de 90 (T90) mayor, es un predictor robusto e independiente de las causas de mortalidad de pacientes FPI, un T90 > 20% del tiempo de registro se asoció con un incremento del riesgo de hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus tipo 2, somnolencia severa y mortalidad a los 5 años (12). En otro estudio de pacientes con diagnóstico de HP y sin diagnóstico, se observó que los pacientes aun sin tener diagnóstico de HP, presentaban mayor número de caídas de desaturación y duraciones más prolongadas de saturación debajo de 90 %, lo que concluyó que es muy probable una relación causal entre la desaturación nocturna y el desarrollo de HP permanente. (31) (37) Sin embargo los estudios se han realizado en alturas bajas o a nivel del mar, por lo que en altitudes moderadas como la ciudad de México y alturas mayores no se han estudiado estos cambios en este grupo de pacientes.

En múltiples estudios realizados a la altura de ciudad de México a 2240 metros sobre el nivel del mar en población sana, los valores de paO_2 se encuentran entre 66.67 ± 9.07 con una saturación de entre 90.74 % a 92.85 %, en el grupo de 50 a 59. (45)

En otro estudio realizado en la paz Bolivia, ciudad que se encuentra a 3,577 a 4,050 metros sobre el nivel del mar, se ha encontrado incremento del diámetro de la AD, dilatación del VD, como mecanismos de aclimatación crónica, datos vinculados con hipoxia crónica y que incrementan el riesgo de arritmias cardíacas, principalmente fibrilación auricular. (50)

Se demostró que los pacientes tienen alto riesgo de HP en el contexto de enfermedad pulmonar intersticial difusa en un 25% ($P=0.192$), encontrándose que de los 22 pacientes

con FPI, 40% pacientes tenían alto riesgo de HP, 40% secundario a enfermedades reumatológicas y 20% secundario a neumonitis por hipersensibilidad, sin embargo, a nivel mundial aún no hay estudios individuales por enfermedad pulmonar intersticial, los pocos datos en la literatura son en base a FPI (2) (5) (7)

Faltan más estudios para identificar un valor de corte para establecer el riesgo alto de hipertensión pulmonar en pacientes a una altura moderada y alta, en este estudio se observaron tiempos prolongados de saturaciones debajo de 88 % y eventos por debajo de 88% en ambos grupos, hasta el momento no se encontró un valor que identifique un riesgo alto de HP.

CONCLUSION

El desarrollo de hipertensión pulmonar en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial difusa es un desenlace esperado y catastrófico, que reduce los años y calidad de vida de los pacientes; el uso de métodos no invasivos para la sospecha y diagnóstico oportuno es algo que vale la pena desarrollar. En este estudio hemos demostrado que realizar una tomografía y un ecocardiograma al momento del diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial difusa puede identificar pacientes con alto riesgo de hipertensión pulmonar con métodos no invasivos.

Aunque no se identificó un valor de tiempo de saturación o eventos de saturación debajo de 88% que identifique un alto riesgo de HP, vale la pena continuar el curso de investigación para observar los cambios en pacientes con hipoxemia crónica expuestos a una altura moderada y alta sobre el nivel del mar que se relacione con el riesgo alto. El uso de estos métodos no invasivos de manera oportuna podría modificar el destino de estos pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. Aluja Jaramillo, F., Gutiérrez, F. R., Díaz Telli, F. G., Yevenes Aravena, S., Javidan-Nejad, C., & Bhalla, S. (2018). Approach to Pulmonary Hypertension: From CT to Clinical Diagnosis. *RadioGraphics*, 38(2), 357–373. <https://doi.org/10.1148/rq.2018170046>
2. King, C. S., & Shlobin, O. A. (2020). The Trouble With Group 3 Pulmonary Hypertension in Interstitial Lung Disease. *Chest*, 158(4), 1651–1664. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.04.046>
3. King, C. S., & Nathan, S. D. (2019). Pulmonary hypertension due to interstitial lung disease. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 25(5), 459–467. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000599>
4. SALINAS, M., FLORENZANO, M., WOLFF, V., RODRÍGUEZ, J. C., VALENZUELA, H., FERNÁNDEZ, C., & UNDURRAGA, Á. (2019). Enfermedades pulmonares intersticiales. Una perspectiva actual. *Revista Médica de Chile*, 147(11), 1458–1467. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872019001101458>
5. Rodríguez-Hidalgo, L. A., Concepción-Urteaga, L. A., Hilario-Vargas, J. S., Cornejo-Portella, J. L., & Alquizar-Horna, O. N. (2021). Clinical and tomographic characterization of patients with interstitial lung disease at the Trujillo Regional Teaching Hospital, Peru. *Medwave*, 21(05), e8221–e8221. <https://doi.org/10.5867/medwave.2021.05.8221>
6. Frazier, A. A., & Burke, A. P. (2012). The Imaging of Pulmonary Hypertension. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*, 33(6), 535–551. <https://doi.org/10.1053/j.sult.2012.06.002>
7. Guerra Ramos, F. J. (2011). Papel de la ecocardiografía ante la sospecha de hipertensión pulmonar. *Archivos de Bronconeumología*, 47, 7–11. [https://doi.org/10.1016/S0300-2896\(11\)70053-9](https://doi.org/10.1016/S0300-2896(11)70053-9)
8. Frazier, A. A., Galvin, J. R., Franks, T. J., & Rosado-de-Christenson, M. L. (2000). From the Archives of the AFIP. *RadioGraphics*, 20(2), 491–524. <https://doi.org/10.1148/radiographics.20.2.g00mc17491>
9. Bossone, E., D'Andrea, A., D'Alto, M., Citro, R., Argiento, P., Ferrara, F., Cittadini, A., Rubenfire, M., & Naeije, R. (2013). Echocardiography in Pulmonary Arterial Hypertension: from Diagnosis to Prognosis. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 26(1), 1–14. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2012.10.009>

10. Lai, Y.-C., Potoka, K. C., Champion, H. C., Mora, A. L., & Gladwin, M. T. (2014). Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation Research*, *115*(1), 115–130. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.301146>
11. Luisa Ordoñez-Vázquez, Carolina Montes-Castillo, Jenifer Roxana Mora-Soto, & Julia Dolores Sánchez-Hernández. (2015). hipertension arterial pulmonar revision-opinion. *Medigraphic*, *10*(1), 18–30.
12. Sandoval Zarate, J., Jerjes-Sanchez, C., Ramirez-Rivera, A., Zamudio, T. P., Gutierrez-Fajardo, P., Elizalde Gonzalez, J., Leon, M. S. G. de, Gamez, M. B., Abril, F. M. H., Michel, R. P., & Aguilar, H. G. (2017). Mexican registry of pulmonary hypertension. *Archivos de Cardiología de México*, *87*(1), 13–17. <https://doi.org/10.1016/j.acmx.2016.11.006>
13. Lupi HE, Sandoval ZJ, Figueroa SJ, et al. Clinical-hemodynamic correlation of the NYHA/WHO system in idiopathic pulmonary artery hypertension. Clinical, therapeutic, and long-term prognosis implications. *Arch Cardiol Mex*. 2008;78(2):148-161.
14. Moises, S., Álvaro, U., Ivette, B.-R., Fabián Matías, C., Pablo, C., Mayra, M., Lorena, N., María Laura, A., Andrea, E., Martín Eduardo, F., Matías, F., Miguel, G., Eric, G., Alfredo, J., Fortunato, J., Mónica, K., Heidegger, M., Ethel, M., Marcela, N., ... Claudia, V.-D. (n.d.). *FIBROSIS PULMONAR Revisores: Coordinadores: Colaboradores*.
15. Barreto-Rodríguez, J. O., Mejía, M. E., & Buendía-Roldán, I. (2015). Panorama actual de la fibrosis pulmonar idiopática en México. *NCT Neumología y Cirugía de Tórax*, *74*(4), 256–261. <https://doi.org/10.35366/63377>
16. Zhao, Y.-Y., Zhao, Y. D., Mirza, M. K., Huang, J. H., Potula, H.-H. S. K., Vogel, S. M., Brovkovich, V., Yuan, J. X.-J., Wharton, J., & Malik, A. B. (2009). Persistent eNOS activation secondary to caveolin-1 deficiency induces pulmonary hypertension in mice and humans through PKG nitration. *Journal of Clinical Investigation*, *119*(7), 2009–2018. <https://doi.org/10.1172/JCI33338>
17. King, C. S., & Nathan, S. D. (2015). Practical considerations in the pharmacologic treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, *21*(5), 479–489. <https://doi.org/10.1097/MCP.000000000000190>
18. Weill, D., Benden, C., Corris, P. A., Dark, J. H., Davis, R. D., Keshavjee, S., Lederer, D. J., Mulligan, M. J., Patterson, G. A., Singer, L. G., Snell, G. I., Verleden, G. M., Zamora, M. R., & Glanville, A. R. (2015). A consensus document for the selection of

- lung transplant candidates: 2014—An update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 34(1), 1–15. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2014.06.014>
19. Klinger, J. R. (2016). Group III Pulmonary Hypertension. *Cardiology Clinics*, 34(3), 413–433. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2016.04.003>
 20. Hamada, K., Nagai, S., Tanaka, S., Handa, T., Shigematsu, M., Nagao, T., Mishima, M., Kitaichi, M., & Izumi, T. (2007). Significance of Pulmonary Arterial Pressure and Diffusion Capacity of the Lung as Prognosticator in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest*, 131(3), 650–656. <https://doi.org/10.1378/chest.06-1466>
 21. D'Andrea, A., Stanziola, A., di Palma, E., Martino, M., D'Alto, M., Dellegrottaglie, S., Cocchia, R., Riegler, L., Betancourt Cordido, M. V., Lanza, M., Maglione, M., Diana, V., Calabrò, R., Russo, M. G., Vannan, M., & Bossone, E. (2016). Right Ventricular Structure and Function in Idiopathic Pulmonary Fibrosis with or without Pulmonary Hypertension. *Echocardiography*, 33(1), 57–65. <https://doi.org/10.1111/echo.12992>
 22. Nowak, J., Hudzik, B., Jastrzębski, D., Niedziela, J. T., Rozentryt, P., Wojarski, J., Ochman, M., Karolak, W., Żegleń, S., Gierlotka, M., & Gąsior, M. (2018). Pulmonary hypertension in advanced lung diseases: Echocardiography as an important part of patient evaluation for lung transplantation. *The Clinical Respiratory Journal*, 12(3), 930–938. <https://doi.org/10.1111/crj.12608>
 23. Greiner, S., Jud, A., Aurich, M., Hess, A., Hilbel, T., Hardt, S., Katus, H. A., & Mereles, D. (2014). Reliability of Noninvasive Assessment of Systolic Pulmonary Artery Pressure by Doppler Echocardiography Compared to Right Heart Catheterization: Analysis in a Large Patient Population. *Journal of the American Heart Association*, 3(4). <https://doi.org/10.1161/JAHA.114.001103>
 24. Panos, R. J., & Eschenbacher, W. (2009). Exertional Desaturation in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 6(6), 478–487. <https://doi.org/10.3109/15412550903341497>
 25. Wagner, P. D., Dantzker, D. R., Dueck, R., Clausen, J. L., & West, J. B. (1977). Ventilation-perfusion inequality in chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Clinical Investigation*, 59(2), 203–216. <https://doi.org/10.1172/JCI108630>
 26. Casanova C, Hernández MC, Sánchez A, García-Talavera I, de Torres JP, Abreu J, Valencia JM, Aguirre-Jaime A, Celli BR. Twenty-four-hour ambulatory oximetry

- monitoring in COPD patients with moderate hypoxemia. *Respir Care*. 2006 Dec;51(12):1416-23.
27. Pilling, J., & Cutaia, M. (1999). Ambulatory Oximetry Monitoring in Patients With Severe COPD. *Chest*, 116(2), 314–321. <https://doi.org/10.1378/chest.116.2.314>
28. Vandenberg, E., Clement, J., & van de Woestijne, K. P. (1973). Course and prognosis of patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease. *The American Journal of Medicine*, 55(6), 736–746. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(73\)90254-4](https://doi.org/10.1016/0002-9343(73)90254-4)
29. Labarca, G., Gower, J., Lamperti, L., Dreyse, J., & Jorquera, J. (2020). Chronic intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea: a narrative review from pathophysiological pathways to a precision clinical approach. *Sleep and Breathing*, 24(2), 751–760. <https://doi.org/10.1007/s11325-019-01967-4>
30. Yoshizaki, A., Nagano, T., Izumi, S., Nishiuma, T., Nakata, K., Yamamoto, M., Yasuda, Y., Hazama, D., Umezawa, K., Katsurada, N., Tachihara, M., Nishimura, Y., & Kobayashi, K. (2021). Characteristics of the nocturnal desaturation waveform pattern of SpO₂ in COPD patients: an observational study. *Respiratory Research*, 22(1), 276. <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01868-9>
31. Sadr, N., Bin, Y. S., Sutherland, K., Cook, K., Dissanayake, H., Cistulli, P., & Chazal, P. de. (2020). Is Cumulative Time of Oxygen Desaturation a Better Predictor of Cardiovascular Mortality than Apnoea Hypopnoea Index? *2020 42nd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine & Biology Society (EMBC)*, 2788–2791. <https://doi.org/10.1109/EMBC44109.2020.9176554>
32. Vicente, E., Marin, J. M., Carrizo, S. J., Osuna, C. S., González, R., Marin-Oto, M., Forner, M., Vicente, P., Cubero, P., Gil, A. v., & Soler, X. (2016). Upper airway and systemic inflammation in obstructive sleep apnoea. *European Respiratory Journal*, 48(4), 1108–1117. <https://doi.org/10.1183/13993003.00234-2016>
33. Feng, J., Zhang, D., & Chen, B. (2012). Endothelial mechanisms of endothelial dysfunction in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep and Breathing*, 16(2), 283–294. <https://doi.org/10.1007/s11325-011-0519-8>
34. Corte TJ, Wort SJ, Wells AU. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis: a review. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2009 Jul;26(1):7-19.
35. Zhao, Y.-Y., Zhao, Y. D., Mirza, M. K., Huang, J. H., Potula, H.-H. S. K., Vogel, S. M., Brovkovich, V., Yuan, J. X.-J., Wharton, J., & Malik, A. B. (2009). Persistent eNOS activation secondary to caveolin-1 deficiency induces pulmonary

- hypertension in mice and humans through PKG nitration. *Journal of Clinical Investigation*, 119(7), 2009–2018. <https://doi.org/10.1172/JCI33338>
36. King, C. S., & Nathan, S. D. (2015). Practical considerations in the pharmacologic treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 21(5), 479–489. <https://doi.org/10.1097/MCP.000000000000190>
37. Weill, D., Benden, C., Corris, P. A., Dark, J. H., Davis, R. D., Keshavjee, S., Lederer, D. J., Mulligan, M. J., Patterson, G. A., Singer, L. G., Snell, G. I., Verleden, G. M., Zamora, M. R., & Glanville, A. R. (2015). A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014—An update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 34(1), 1–15. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2014.06.014>
38. Klinger, J. R. (2016). Group III Pulmonary Hypertension. *Cardiology Clinics*, 34(3), 413–433. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2016.04.003>
39. Hamada, K., Nagai, S., Tanaka, S., Handa, T., Shigematsu, M., Nagao, T., Mishima, M., Kitaichi, M., & Izumi, T. (2007). Significance of Pulmonary Arterial Pressure and Diffusion Capacity of the Lung as Prognosticator in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest*, 131(3), 650–656. <https://doi.org/10.1378/chest.06-1466>
40. D'Andrea, A., Stanziola, A., di Palma, E., Martino, M., D'Alto, M., Dellegrottaglie, S., Cocchia, R., Riegler, L., Betancourt Cordido, M. V., Lanza, M., Maglione, M., Diana, V., Calabrò, R., Russo, M. G., Vannan, M., & Bossone, E. (2016). Right Ventricular Structure and Function in Idiopathic Pulmonary Fibrosis with or without Pulmonary Hypertension. *Echocardiography*, 33(1), 57–65. <https://doi.org/10.1111/echo.12992>
41. Badesch, D. B., Raskob, G. E., Elliott, C. G., Krichman, A. M., Farber, H. W., Frost, A. E., Barst, R. J., Benza, R. L., Liou, T. G., Turner, M., Giles, S., Feldkircher, K., Miller, D. P., & McGoon, M. D. (2010). Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest*, 137(2), 376–387. <https://doi.org/10.1378/chest.09-1140>
42. Khateeb, J., Fuchs, E., & Khamaisi, M. (2019). Diabetes and Lung Disease: An Underestimated Relationship. *Review of Diabetic Studies*, 15(1), 1–15. <https://doi.org/10.1900/RDS.2019.15.1>
43. Santos-Martínez, L. E., Gómez-López, L., Arias-Jiménez, A., & Quevedo-Paredes, J. (2021). Deterioro del intercambio gaseoso en sujetos con incremento del índice de masa corporal a una altitud de 2,240 metros sobre el nivel del mar. *Archivos de Cardiología de México*, 91(1). <https://doi.org/10.24875/ACM.20000407>

44. García Hernández, F. J., Castillo Palma, M. J., Montero Mateos, E., González León, R., López Haldón, J. E., & Sánchez Román, J. (2016). Cribado de hipertensión pulmonar en una cohorte española de pacientes con esclerosis sistémica. *Medicina Clínica*, 146(1), 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2015.04.029>
45. Santos-Martínez LE, Arias-Jiménez A, Quevedo-Paredes J, Gómez-López L, Ordoñez-Reyna A, Moreno-Ruiz LA. Caracterización de parámetros del intercambio gaseoso en la Ciudad de México [Characterization of gas exchange parameters in Mexico City]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2021 Nov 1;59(6):473-481.
46. Stevens D, Sharma K, Szidon P, Rich S, McLaughlin V, Kesten S. Severe pulmonary hypertension associated with COPD. *Ann Transplant*. 2000;5(3):8-12.
47. Sanal, S., Aronow, W. S., Ravipati, G., Maguire, G. P., Belkin, R. N., & Lehrman, S. G. (2006). Prediction of Moderate or Severe Pulmonary Hypertension by Main Pulmonary Artery Diameter and Main Pulmonary Artery Diameter/Ascending Aorta Diameter in Pulmonary Embolism. *Cardiology in Review*, 14(5), 213–214. <https://doi.org/10.1097/01.crd.0000181619.87084.8b>
48. Hartley, M. C., Langan, E. M., Cull, D. L., Taylor, S. M., Carsten, C. G., & Blackhurst, D. W. (2009). Evaluación del diámetro de la aorta torácica descendente proximal con la edad: implicaciones para la implantación de una endoprótesis de aorta torácica. *Anales de Cirugía Vascular*, 23(5), 705–710. <https://doi.org/10.1016/j.acvsp.2009.11.005>
49. Olmos-Temois, S. G., Santos-Martínez, L. E., Álvarez-Álvarez, R., Gutiérrez-Delgado, L. G., & Baranda-Tovar, F. M. (2016). Acuerdo interobservador de los parámetros ecocardiográficos que estiman la función sistólica del ventrículo derecho en el postoperatorio temprano de cirugía cardíaca. *Medicina Intensiva*, 40(8), 491–498. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2016.02.013>
50. Sosa-Villarreal, R., & Arce-Carreón, J. M. (2020). Arritmias cardíacas en habitantes de gran altura con diagnóstico de corazón pulmonar crónico. *Archivos de Cardiología de México*, 90(4). <https://doi.org/10.24875/ACM.20000367>