



ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN: CARDIOPULMONAR

Interpretación clínica de la relación presión-flujo en enfermos con alveolitis alérgica extrínseca con neumopatía intersticial crónica e hipertensión pulmonar. ¿Debemos tratar la hipertensión, la patología pulmonar o ambas?

Eulo Lopi-Herrera,¹* Luis Efrén Santos-Martínez,² Tomás Pulido,² Julio Sandoval.²

¹ Subdirección de Investigación Clínica.

² Departamento de Cardiopulmonar.

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. México, D.F. México.

Recibido el 2 de julio de 2008; aceptado el 3 de marzo de 2009.

PALABRAS CLAVE

Hipertensión pulmonar;
Relación presión-flujo;
Hidralazina;
Oxigenoterapia;
Corticoesteroides;
Alveolitis alérgica
extrínseca; Neumopatía
intersticial difusa crónica;
México

Resumen

Objetivo: Adquirir mayor información acerca de la naturaleza de la relación entre la presión arterial pulmonar media y el índice cardíaco (PAPm/IC), y con ella identificar “respondedores hemodinámicos” a la administración aguda de oxígeno (AAO₂99.5%) y a la hidralazina (H) en enfermos con alveolitis alérgica extrínseca (AAE) y con neumopatía intersticial difusa crónica (NIDC) con hipertensión pulmonar.

Material y métodos: La PAPm/IC y la presión extrapolada al eje de cero flujo (Pext) se obtuvo en 14 enfermos con AAE y en 24 con NIDC que tenían hipertensión pulmonar en reposo y en ejercicio respirando aire ambiente (RAA) y O₂ a 99.5%. Las características hemodinámicas se analizaron para todos y de forma separada para los enfermos con AAE y con NIDC. La AAO₂99.5% se efectuó en las dos cohortes, y la aplicación de H sólo en la de NIDC. En todos se obtuvieron biopsias pulmonares, con el fin de confirmar el diagnóstico y determinar el estado inflamatorio o el de fibrosis, así como el grado de afección vascular arterial.

Resultados: El material histológico demostró que el estadio inflamatorio era predominante (con fibrosis mínima) para los enfermos con AAE y el de fibrosis (que se catalogó de moderada) sobre el inflamatorio para aquellos con NIDC, anomalías histológicas que se vieron asociadas a grados I y II de lesión vascular, respectivamente. La PAPm/IC tuvo ubicación anormal en el diagrama de presión-flujo ($p < 0.01$), situación que se vio asociada a hipoxemia, disminución de la saturación de la sangre venosa mezclada de oxígeno y anomalías de la mecánica pulmonar en ambas cohortes. Para los enfermos con AAE se documentó una pendiente anormal (Pend: 4.13; IC 95%: 3.42-4.84 mmHg/L/min/m²; $p < 0.01$) con valor normal para la Pext (7 ± 1.9 mmHg). De manera opuesta, para los enfermos con NIDC la Pend fue normal (1.22; IC 95%: 0.47-1.99 mmHg/L/min/m²) y la Pext fue anormal (19.7 ± 3.5 mmHg, $p < 0.01$). Durante la AAO₂99.5% para los enfermos con AAE la Pend no se modificó (4.0; IC 95%: 3.18-4.82 mmHg/L/min/m²); sin embargo, se vio asociada con un descenso significativo de la PAPm/IC en paralelo, al ser comparada con la documentada RAA ($p < 0.01$). Sin embargo, esta caída no se ubicó en la posición normal para la PAPm/IC. Para los enfermos con NIDC no hubo diferencias en la Pend, en la ubicación de la PAPm/IC o para la Pext cuando se

*Autor para correspondencia: Dr. Eulo Lopi Herrera. Subdirección de Investigación Clínica. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Juan Badiano # 1, Tlalpan, Col. Sección XVI, 14080 México, D.F. México. Teléfono y Fax: + 52 (55) 5573 2479. Correo electrónico: eulo.lopi@cardiologia.org.mx

compararon con las documentadas RAA. Se presentó un comportamiento similar para estos parámetros bajo la influencia de H, en relación con la condición control. Para el grupo con AAE, después de la prescripción con corticoesteroides a largo plazo, se observó normalización tanto de la Pend (1.6; IC 95%: 0.91-2.29 mmHg/L/min/m²), como en su ubicación, lo que se vio asociado con la normalización de los parámetros de la mecánica pulmonar y del intercambio gaseoso.

Conclusiones: Cuando se analiza la PAPm/IC se obtiene información valiosa acerca de la resistencia vascular pulmonar lineal para enfermos con AAE y con NIDC con hipertensión pulmonar. Sin embargo, ésta no refleja, de manera pura, alteraciones del incremento de la resistencia vascular pulmonar a nivel de las arteriolas. La H no fue útil como terapia adjunta para disminuir la pos-carga del ventrículo derecho de enfermos con NIDC e hipertensión pulmonar. La inhalación de O₂ 99.5% disminuye la pos-carga del ventrículo derecho para los enfermos con AAE e hipertensión pulmonar, mas no alcanza a ubicarse en la normal. La reversibilidad completa de la hipertensión pulmonar se logra con la administración de corticoesteroides a largo plazo. Todo indica que el enfoque terapéutico se debe centrar en “tratar el pulmón y no necesariamente la PAP” en los portadores de AAE y de NIDC con hipertensión pulmonar.

KEY WORDS

Pulmonary hypertension;
Pressure-flow
relationships;
Vasodilating trial;
Hydralazine; Oxygen;
Interstitial lung disease;
Extrinsic allergic
alveolitis; Mexico

Clinical interpretation for the pressure-flow relationships in extrinsic allergic alveolitis and in interstitial lung disease pulmonary hypertension patients. Should we care for the lung, the pulmonary artery pressure or both?

Abstract

Objectives: We sought to analyze exercise-derived mean pulmonary artery pressure (mPAP)-cardiac index(CI) relationship to expand the concepts regarding its nature and to better identify pulmonary hemodynamic responders to acute oxygen breathing (AO₂B-99.5%) and to hydralazine (H) in extrinsic allergic alveolitis (EAA) and chronic interstitial lung disease (CILD) pulmonary hypertension (PH) patients.

Material and methods: mPAP/CI and extrapolated pressure (Pext) to zero flow were obtained while breathing room air (BRA) and under AO₂B-99.5% in 38 stable (EAA (*n* = 14) and CILD (*n* = 24)) patients with resting and exercising PH. Hemodynamic characteristics were analyzed for the entire cohort and separate for EAA and CILD patients. AO₂B-99.5% was tested in cohorts, H only in CILD and the effect of long-term corticosteroid treatment in EAA patients. Lung biopsies (LB) were obtained to evaluate the inflammatory-fibrosis stage and the degree of vascular lesion in the entire cohort.

Results: LB studies reveal a predominant stage of inflammation associated with grade-I vascular lesion for EAA patients. A predominant stage for fibrosis (although moderate) over inflammation associated with grade-II vascular lesions were documented for CILD patients. mPAP/CI abnormal location were associated with hypoxemia/decreased mixed venous-PO₂ and lung mechanics abnormalities for both cohorts. An abnormal slope (Sp: 4.13; 95% CI: 3.42-4.84 mmHg/L/min/m²) and a normal Pext value (7 ± 1.9mmHg) were found for EAA patients. On the contrary, a normal slope (Sp: 1.22; 95% CI: 0.47-1.99 mmHg/L/min/m²) and an abnormal Pext value (19.7 ± 3.5 mmHg) were found for CILD patients.

Hemodynamic conditions that did not change for the Sp (4.0; 95% CI: 3.18-4.82 mmHg/L/min/m²); however, were associated with a statistical significant decrease in parallel for mPAP/CI during AO₂B-99.5% when compared to BRA (*p* < 0.01), although not to normal slope values (0.96; 95% CI: 0.41-1.37) or mPAP/CI location. For CILD patients, during AO₂B-99.5% no change for the slope, for Pext and mPAP/CI location in relation to BRA were observed. Under the effect of H, no change for the previous mentioned hemodynamic findings were found in relation to the control condition for CILD patients. After long-term corticosteroid treatment, normalization for mPAP/CI location and for the slope value (1.6; 95% CI: 0.91-2.29 mmHg/L/min/m²) were associated with lung mechanics and blood-gas exchange normalization were documented in EAA patients.

Conclusions: When mPAP/CI exercise derived is analyzed, valuable information for linear-pulmonary vascular resistance-(LPVR) could be obtained for EAA and CILD-PH patients. mPAP/CI-r abnormalities not always reflect “pure arteriolar” increased LPVR for EAA and CILD patients. H is not useful as an adjunct vasodilator therapy for CILD-PH patients. AO₂B-99.5% decrease right ventricular afterload for EAA patients, although not to normal. Complete reversibility for PH could result after long-term corticosteroid treatment. We conclude that treatment should focus mainly on the lung and not in the pulmonary artery pressure in interstitial lung disease PH patients.

Introducción

En vista del significado tan controvertido que ha demostrado la resistencia vascular pulmonar (RVP) “calculada”,¹⁻⁴ tanto en su aplicación como en su interpretación para conocer su naturaleza verdadera en el circuito arterial pulmonar, se ha fundamentado una mejor aproximación para su determinación en la construcción de la relación que resulta de registrar la presión arterial pulmonar media y de determinar el índice cardiaco (PAPm/IC). La RVP se obtiene a manera de puntos múltiples al efectuar el cambio del estado de reposo al del ejercicio;¹⁻⁴ se ha llevado a cabo de manera muy eventual en las últimas cuatro décadas en cohortes pequeñas, mismas que están constituidas por enfermos con padecimientos cardíacos o con afección del parénquima del pulmón en coexistencia con hipertensión pulmonar.⁵⁻⁸ La determinación de la PAPm/IC no se ha utilizado para valorar el impacto de la administración aguda del oxígeno y tampoco para evaluar como terapia adjunta algunos vasodilatadores en el escenario clínico de estas enfermedades.

En la mayoría de estas enfermedades y en los ensayos experimentales, la PAPm/IC se ha descrito de manera muy aproximada a ser “lineal”, mas su extrapolación al eje de la presión a cero flujo ($P_{ext} = b_0$) puede resultar de un valor más elevado que la determinación de la presión de oclusión de la arteria pulmonar o la de la aurícula izquierda.¹⁻⁹ De estar presente esta diferencia se puede explicar a través del incremento de la presión crítica de cierre (PCC), cuyo origen está asentado en las pequeñas arteriolas o en los capilares (o en ambas), pero que también puede reflejar las fuerzas de presión que están por fuera de los vasos, tales como la presión alveolar, que de ser anormal ejercería en tal proporción su acción sobre los capilares.⁹⁻¹⁵

Aunque se ha demostrado con toda puntualidad el beneficio a largo plazo que brinda la administración suplementaria de oxígeno en los individuos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica,^{16,17} en los padecimientos que afectan el intersticio del parénquima pulmonar de manera difusa crónica, hasta el día de hoy se desconoce si existe o no tal efecto favorable al ser suministrado en un lapso prolongado en estas patologías.

La experiencia del uso de vasodilatadores como terapia adjunta de corto plazo en las enfermedades intersticiales del pulmón es muy limitada y sus resultados, controvertidos,^{18,19} por lo que la terapéutica empleada cuando aquéllas coexisten con hipertensión pulmonar es un aspecto que merece investigarse a fondo. Los objetivos de esta investigación fueron: a) extender la limitada información e interpretación clínica acerca de la PAPm/IC en enfermos con patología pulmonar intersticial difusa coexistente con hipertensión pulmonar, y b) documentar si con la obtención de la PAPm/IC y de la P_{ext} es posible identificar de una manera más puntual la población de los respondedores a la administración aguda de oxígeno y a los vasodilatadores. De identificarse aquellos en los que se llegara a mejorar la hemodinámica pulmonar se abatiría la pos-carga del ventrículo derecho y, por ende, se esperaría una mejor evolución clínica a largo plazo para este grupo de enfermos con hipertensión pulmonar.

Material y métodos

Enfermos

La serie de enfermos analizados ($n= 38$) correspondió a sujetos que nacieron, crecieron y eran residentes permanentes de la Ciudad de México (altitud sobre el nivel del mar = 2 240 metros), quienes fueron seleccionados de entre 428 enfermos referidos al Departamento de Cardiopulmonar, del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”, en los años de 1994 a 2006, con el fin de evaluarles la circulación pulmonar. La casuística de enfermos con patología pulmonar e hipertensión pulmonar quedó integrada de la siguiente manera: 14 con alveolitis alérgica extrínseca (AAE) secundaria a la exposición a fomites de palomas y 24 con neumopatía intersticial difusa crónica (NIDC). Los criterios (clínicos/histológicos) para el diagnóstico de AAE y de NIDC, así como para sus variedades, han quedado asentados en publicaciones previas.^{19,20}

Antes de su ingreso, los enfermos habían recibido terapias médicas convencionales, administradas de acuerdo con el juicio de sus médicos tratantes, las que incluían antimicrobianos, diuréticos a dosis bajas y de manera muy irregular oxígeno suplementario administrado por puntas nasales, acorde con la situación clínica de cada persona.

A todos los enfermos, después de 5 a 7 días de haberse concretado el estudio hemodinámico, se les practicaron biopsias a cielo abierto por mini toracotomía (de la lingula o del lóbulo medio), mismas que se consideraron necesarias por el Comité Médico-Quirúrgico, con el fin de confirmar el diagnóstico, determinar el estado predominante de inflamación o el de fibrosis, y también como ayuda para sentar las bases del tratamiento futuro. La extensión de la fibrosis fue evaluada con la tinción tricrómica de Masson^{19,20} y para el grado de afección vascular pulmonar se utilizó la clasificación de Heath y Edwards.²¹

El estudio fue aprobado por la Comisión de Ética Institucional. Todos los procedimientos fueron explicados con detalle y siempre se obtuvo el consentimiento informado por escrito.

Criterios de inclusión

1. Pertener a los grupos I-II de la clasificación de la New York Heart Association/World Health Organization (NYHA/WHO).
2. No haber tenido infecciones, insuficiencia respiratoria aguda o el síndrome de insuficiencia cardiaca derecha, 12 semanas antes del estudio.
3. No ser portadores de hipertensión arterial sistémica, enfermedad valvular, coronaria o miocárdica primaria.
4. Habérsele demostrado hipertrofia/dilatación del ventrículo derecho por el electrocardiograma o por ecocardiografía.
5. No haber estado medicado con algún tipo de terapia vasodilatadora o haber recibido tratamiento previo con corticoesteroides.
6. Ser su primer ingreso a la Institución.

Estudios de función pulmonar

La metodología utilizada para las pruebas de función pulmonar, para el análisis de los gases espirados y los de la sangre, así como para sus valores normales a la altitud sobre el nivel del mar en la que se encuentra la Ciudad de México han sido detallados en publicaciones previas.^{19,20,22,23} Los resultados obtenidos en las pruebas de función pulmonar se compararon con los valores normales publicados por Comroe,²⁴ Baldwin,²⁵ Morris y colaboradores,²⁶ y se expresaron como porcentajes de los valores normales predichos.

Con el fin de comparar los resultados de la PAPm/IC obtenidos en nuestra muestra de estudio, esta relación se analizó en 66 sujetos sanos (de entre 20 a 64 años de edad); 40 de ellos fueron colectados de la literatura (seis de Harris,⁵ cuatro de Lewis,²⁷ tres de Riley,²⁸ ocho de Hickam,²⁹ cinco de Slonim,³⁰ siete de Fishman,³¹ y siete de Dexter y colaboradores,³² y de 26 voluntarios estudiados en nuestra Institución.

Determinaciones hemodinámicas

Nuestra técnica para realizar el cateterismo cardíaco de recho en reposo y durante el ejercicio han sido publicadas previamente.^{19,20,22,23,33} De manera sucinta, la valoración hemodinámica se efectuó con el sujeto en la posición de decúbito dorsal, respirando aire ambiente, en ayuno y sin sedación. Las presiones vasculares pulmonares se midieron al final de la espiración y se capturaron a 200 Hz mediante un convertidor analógico/digital, almacenándose los datos en una computadora. Se registraron: la PAPm, la presión capilar pulmonar media (PCPm, enclavada) y la presión arterial sistémica media (PASm). El gasto cardíaco se determinó por el método de termodilución por triplicado. La mezcla de O₂ a 99.5% se inspiró de una bolsa reservorio rodeada de presión atmosférica y a través de una válvula de alta velocidad para el flujo aéreo (unidireccional inspiratoria-espiratoria), durante 15 minutos antes de las determinaciones gasométricas y las hemodinámicas. Para la prueba del reto vasodilatador agudo se empleó hidralazina, la que se infundió en la arteria pulmonar a razón de 0.33 mg/kg de peso corporal durante tres minutos.

Protocolo de estudio

Antes del procedimiento hemodinámico, los enfermos se familiarizaron con la técnica del ejercicio, y cuatro horas antes se les había suprimido la administración de oxígeno suplementario. Después de haber alcanzado el estado de equilibrio (definido como frecuencia cardíaca (FC), gasto cardíaco (GC), PAPm y PASm constantes por 10 minutos) se registraron los parámetros hemodinámicos, se colectaron los gases espirados y las muestras de la sangre. Las presiones pulmonares y la sistémica consignadas fueron el resultado del promedio obtenido durante tres ciclos respiratorios (mediciones control de reposo).

Las muestras de los gases en aire espirado y en sangre y los parámetros hemodinámicos nunca se colectaron antes de cinco minutos de haberse completado el ejercicio. El periodo de colección para las muestras del ejercicio se inició en el momento en el que el enfermo, mediante una

señal preestablecida, sintió disnea o fatiga. El período de colección nunca fue menor a un minuto (máximo de tres minutos). Con el fin de que el trabajo desarrollado en el ejercicio fuera lo más similar en las diferentes partes del protocolo, la frecuencia del pedaleo se mantuvo lo más constante posible durante los períodos del ejercicio. Es de destacar que éste, en su nivel alcanzado, fue tan selecto que siempre el grado de disnea o el de fatiga no fue más allá de ser catalogado como moderado (mediciones control de ejercicio).

Después de 15 minutos de encontrarse en equilibrio entre cada una de las partes del protocolo, las determinaciones se efectuaron en las siguientes situaciones:

1. Pedaleando en la posición de decúbito supino, por lo menos durante cinco minutos a una carga de trabajo de 35-40 W, respirando aire ambiental.
2. Inhalando O₂ a 99.5%.
3. Respirando aire ambiente en reposo y en ejercicio durante la acción de la hidralazina para los enfermos con NIDC.

Con fundamento en que en los enfermos con AAE en el pasado se les ha demostrado reversibilidad de la hipertensión pulmonar,²⁰ este medicamento no se utilizó en esta población como parte del ensayo vasodilatador. Sin embargo, la parte uno del protocolo se repitió a los 12 ± 4 meses en 12 enfermos, después de haberlos separado de manera permanente de la exposición a los fomites de las palomas y de recibir tratamiento con corticoesteroides a dosis decrecientes por 8 ± 2 meses.

Análisis de los datos

Se analizaron las características clínicas de la función pulmonar y las hemodinámicas para toda la población estudiada, de manera separada para cada grupo y para aquellos enfermos a quienes se les sometió a la administración aguda de oxígeno a 99.5% y al reto vasodilatador. Los resultados de cada una de las maniobras de reposo-ejercicio representan el promedio de tres registros con menos de 10% de variación en cada una de ellas. Las ecuaciones de Harvey y Enson,³⁴ se aplicaron para conocer la posible influencia de los factores activos y pasivos en la génesis de la hipertensión pulmonar.

El diagrama de la relación entre la presión arterial pulmonar media y el índice cardiaco

La coordenada generada del estado de reposo al de ejercicio de la PAPm/IC fue valorada por análisis de regresión lineal.³⁵ La pendiente obtenida fue considerada, como se ha promulgado, ser igual a la "RVP verdadera".¹ La PAPm/IC - IC 95% se analizó para cada cohorte de los enfermos estudiados. Estos fueron los pasos para construir y para graficar la relación presión-flujo, así como para ubicar la Pext en el eje de presión a cero flujo:

1. El promedio de la PAPm ± 1 desviación estándar (DE) obtenido de la maniobra reposo-ejercicio se ubicó en el diagrama de presión-flujo.

2. Se trazó la pendiente (Pend).
3. La Pext se situó en el eje de presión a cero flujo (b_0).
4. El $IC\ 95\% \pm 1\ DE$ se sobremarcó en la pendiente (línea sólida).
5. Los IC 95% se delinearon para cada PAPm/IC obtenida (punteado curvilíneo fino).

Su interpretación

Si la PAPm/IC - IC 95% se situó fuera de la encontrada para los sujetos normales se consideró que existía incremento de la RVP lineal. Para considerarla diferente entre las cohortes estudiadas, o entre una misma población bajo condiciones diferentes, la PAPm/IC - IC 95% debería estar ubicada estadísticamente de manera distinta de la considerada como la control. El valor de la pendiente IC 95% se consideró desigual si ésta era estadísticamente diferente con la comparada. La Pext se consideró anormal para cifras de $> 11\ mmHg^{1,9,10-12,15}$ y no similar si la Pext $\pm 1\ DE$ era diferente con relación a la evaluada.

Se consideraron fenómenos de vasomoción si existió: para la PAPm/IC - IC 95% IC una disminución o un incremento (de vasodilatación o de vasoconstricción, respectivamente) estadísticamente significativo como resultado del reto aplicado (oxígeno, vasodilatador) en relación con la obtenida para la situación control (por ejemplo: si entre la PAPm/IC - IC 95% construida respirando aire ambiente y la obtenida respirando O_2 no existía sobreposición).

Estadística

Los datos presentados se expresan como valores medios $\pm 1\ DE$. Para la comparación de variables independientes con distribución normal se empleó la prueba *t* de Student. La prueba X^2 se utilizó para establecer la asociación de variables discontinuas. ANOVA de una vía fue empleado para comparar las condiciones controles con aquellas documentadas en los retos. La prueba de Bonferroni se aplicó para las comparaciones múltiples y la exacta de Fisher cuando estuvo indicada. Las correlaciones fueron calculadas utilizando la prueba de Pearson. Valores de $p < 0.05$ se consideraron significativos. Para el análisis estadístico se utilizó el paquete SPSS-13.

Resultados

Características clínicas

De acuerdo con la NYHA/WHO, 12 enfermos estaban en la clase funcional I y 26 en la II. El antecedente de infección respiratoria aguda y del síndrome de insuficiencia cardiaca derecha estuvieron documentados con menor frecuencia en los enfermos con AAE cuando se compararon con los de NIDC (Tabla 1).

Histopatología

En 14 enfermos con AAE se comprobó el criterio histopatológico para el diagnóstico de esta entidad.^{20,36} En todos, la inflamación predominó sobre la fibrosis, la cual por dos observadores se juzgó mínima. Para la cohorte con NIDC,

Tabla 1 Datos demográficos, clínicos y de función pulmonar de enfermos con alveolitis alérgica extrínseca, con neumopatía intersticial difusa crónica e hipertensión pulmonar. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, México, 1994 a 2006

Variable	Total	AAE	NIDC
<i>n</i> =	38	14	24
Edad (años)	31.5±5	24±5	40±2 [‡]
F/M	19/19	8/6	11/13
Peso (Kg)	56±16	55±17	56±18
ASC (m ²)	1.48±0.31	1.45±0.31	1.47±0.41
NYHA clase (<i>n</i>)			
I	12	8	4
II	26	6	20 ⁺
DES (años) [#]	4(0.8-8)	1.2 (0.8-1.6)	7(5-8) ⁺
>1-IRP(%)	15	0	25 ⁺
SICD(%)	63	42	75 ⁺
CV *		41±6	40±2
VR*		110±10	82±6 ⁺
CPT *		64±4	55±4 ⁺
VEF ₁ / CV (%)		84±6	78±5
VEF _{25-75%} *		57±5	66±14
VMV*		49±2	48±3

F: femenino, M: masculino, ASC: área de superficie corporal, NYHA: New York Heart Association, DES: duración estimada de los síntomas. [#] Mediana (mín-max). [‡] 1-IRP: una o más infecciones respiratorias previas. SICD: síndrome de insuficiencia cardiaca derecha. CV: capacidad vital, VR: volumen residual, CPT: capacidad pulmonar total, VEF₁/CV: relación volumen espirado forzado en 1-segundo/capacidad vital, VMV: ventilación máxima voluntaria. *: porcentaje del predicho. ⁺: $p < 0.05$ entre AAE y NIDC.

en 15 biopsias se documentaron datos histopatológicos de la variedad descamativa, en ocho para la del tipo usual y en una para neumonía intersticial linfoide.¹⁹ El estado de inflamación predominó sobre el de la fibrosis (misma que se consideró siempre moderada); mas siendo esta última condición histológica mucho más acentuada cuando se comparó con la observada en el tejido examinado para los enfermos con AAE. De acuerdo con la clasificación empleada para valorar el grado de afección vascular²¹ para enfermos con AAE en todos fue grado I (hipertrofia de la media en arterias y arteriolas). Para los enfermos con NIDC en tres fue de grado I y en 21 de grado II (hipertrofia de la media, proliferación celular de la íntima en las arterias musculares pequeñas y en las arteriolas).²¹

Función pulmonar, intercambio gaseoso en reposo y en ejercicio

En todos los enfermos hubo disminución acentuada de la capacidad vital (CV), de la capacidad pulmonar total (CPT) y de la ventilación máxima voluntaria (VMV); la relación volumen espirado forzado en 1 segundo/capacidad vital (VEF₁/CV) fue normal; con hipoxemia ($PaO_2 < 67 \pm 2.5\ mmHg$)^{19,20} que se acentuó durante el ejercicio y se asoció con disminución de la saturación de oxígeno en la sangre venosa mezclada (SvO_2) (Tablas 1 y 2).

Tabla 2 Datos hemodinámicos y del intercambio gaseoso respirando aire ambiente en reposo y en ejercicio, de enfermos con alveolitis alérgica extrínseca, con neumopatía intersticial difusa crónica e hipertensión pulmonar. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, México, 1994 a 2006

Variable	AAE			NIDC			
	n =	14		24		p ⁽⁺⁾	
		Re	Ej	Re	Ej		
PAPm (mmHg)		25.6±6.1	37.2±4.1	0.005	27.1±5.2	36.6±11.8	0.025
PCPm (mmHg)		5.4±0.7	9.4±1.1	0.05	5.1±2.7	9.5±2.2	0.009
IC (L/min/m ²)		4.77±1.13	7.12±1.47	0.002	3.59±0.9	6.34±1.02	0.001
PAPd-PCPm (mmHg)		20.4±6.5	31.7±4.61	0.003	21.9±7.3	27.1±8	0.016
FC (latidos. min)		68±5	119±11	0.000	76±8	118±10	0.001
VO ₂ (ml / min)		285±30	1119±112	0.000	275±29	1204±214	0.003
PaO ₂ (mmHg)		58±3	48±4	0.04	51.5±2.4	44.6±3.2	0.03
PaCO ₂ (mmHg)		31.7±2	26.4±3.4	0.002	32.7±4.2	28.8±2.9	0.01
pHa (Unidades)		7.42±0.01	7.43±0.01	0.5	7.39±0.04	7.40±0.03	0.09
SaO ₂ (%)		89.4 ±6.2	77.4±4.8	0.001	84.1±7.6	67.2±9	0.001
SvO ₂ (%)		58.7±7.7	50±8.4	0.005	54.6±9.4	44.2±10.2	0.001

Re: reposo, Ej: ejercicio, m = media, PAP: presión arterial pulmonar, PCP: presión capilar pulmonar, IC: índice cardiaco, PAPd-PCP: diferencia PAP diastólica - PCP, FC: frecuencia cardiaca, VO₂: consumo de oxígeno, PaO₂: presión arterial de oxígeno, PaCO₂: presión arterial de dióxido de carbono, pH: concentración arterial de iones de hidrógeno, SaO₂: saturación arterial del oxígeno, SvO₂: saturación de oxígeno en la sangre venosa mezclada, prueba de *t* pareada⁽⁺⁾.

Tabla 3 Datos hemodinámicos y del intercambio gaseoso respirando O₂ 99.5% en reposo y en ejercicio, de enfermos con alveolitis alérgica extrínseca, con neumopatía intersticial difusa crónica e hipertensión pulmonar. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, México, 1994 a 2006

Variable	AAE			NIDC			
	n =	14		24		p ⁽⁺⁾	
		Re	Ej	Re	Ej		
PAPm (mmHg)		12.3±2.3	22.2±3.1	0.001	25.2±4.1	35.4±9	0.02
PCPm (mmHg)		4.2±0.4	8.2±0.5	0.003	4.9±2.8	10±1.9	0.002
IC (L/min/m ²)		3.87±0.9	6.42±0.7	0.002	3.1±0.5	6.1±1.0	0.001
PAPd-PCPm (mmHg)		9.3±2.5	14.2±3.3	0.004	18.9±6.3	25.2±6	0.001
FC (latidos. min)		58±2	101±10	0.000	70±7	121±9	0.001
PaO ₂ (mmHg)		284±31	248±65	0.4	291±34	274.8±55	0.3
PaCO ₂ (mmHg)		32.8±3	26.4±3.4	0.002	33.7±5.2	31.9±7.9	0.4
pHa (Unidades)		7.42±0.01	7.43±0.02	0.5	7.38±0.03	7.39±0.02	0.09
SaO ₂ (%)		97.4 ±1.2	97.1±1.8	0.1	98.1±2.8	97.2±1	0.4
SvO ₂ (%)		57.3±5.7	56±3.4	0.3	55.1±5.2	55.2±6.2	0.1

Re: reposo, Ej: ejercicio, m = media, PAP: presión arterial pulmonar, PCP: presión capilar pulmonar, IC: índice cardiaco, PAPd-PCP: diferencia PAP diastólica - PCP, FC: frecuencia cardiaca, VO₂: consumo de oxígeno, PaO₂: presión arterial de oxígeno, PaCO₂: presión arterial de dióxido de carbono, pH: concentración arterial de iones de hidrógeno, SaO₂: saturación arterial del oxígeno, SvO₂: saturación de oxígeno en la sangre venosa mezclada, prueba de *t* pareada⁽⁺⁾.

La totalidad de la cohorte mostró correlación entre la PAP diastólica (d) y la PAPdPCPm calculada y la medida ($r = 0.70$, $r = 0.75$, respectivamente; $p < 0.005$).

En 12/14 enfermos con AAE que fueron valorados a 12 ± 3 meses hubo mejoría de la CV, de la CPT y de la VMV (70 ± 10 , 75 ± 4 , $78 \pm 10\%$ del predicho; $p < 0.03$, respectivamente) con normalización de la PaO₂ (65.5 ± 1.5 mmHg), la que no disminuyó durante el ejercicio ($p = 0.4$).

Hemodinámica en reposo y ejercicio respirando aire ambiente

La PAPm se incrementó 11.6 ± 2.3 y 13.2 ± 4.1 mmHg durante el ejercicio para los enfermos con AAE y con neumopatía intersticial difusa crónica (NIDC), respectivamente. El IC se incrementó con el ejercicio siendo éste en mayor cuantía para la población con AAE que para los sujetos

Tabla 4 Datos hemodinámicos y del intercambio gaseoso respirando aire ambiente en reposo y en ejercicio bajo la influencia de hidralazina, en enfermos con neumopatía intersticial crónica e hipertensión pulmonar. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, México, 1994 a 2006

Variable	NIDC			
	n =	24		
		Re	Ej	p (*)
PAPm (mmHg)	38.9±13.7	41.3±12.7	0.23	
PCPm (mmHg)	4.1±2.5	8.9±2.2	0.009	
IC (L/min/m ²)	5.37±1.33	6.73±1.53	0.01	
PAPd-PCPm (mmHg)	20.9±7.8	28.1±8	0.012	
FC (latidos/min)	105±16	121±11	0.001	
VO ₂ (ml /min)	399±99	987±166	0.05	
PaO ₂ (mmHg)	53.5±3.4	43.6±2.9	0.01	
PaCO ₂ (mmHg)	33.7±5.2	27.8±3	0.01	
pHa (Unidades)	7.36±0.03	7.41±0.03	0.05	
SaO ₂ (%)	85.3±9	66.2±9	0.001	
SvO ₂ (%)	53.6±9.1	43.2±10.2	0.001	

Re: reposo, Ej: ejercicio, m = media, PAP: presión arterial pulmonar, PCP: presión capilar pulmonar, IC: índice cardiaco, PAPd-PCP: diferencia PAP diastólica - PCP, FC: frecuencia cardiaca, VO₂: consumo de oxígeno, PaO₂: presión arterial de oxígeno, PaCO₂: presión arterial de dióxido de carbono, pHa: concentración arterial de iones de hidrógeno, SaO₂: saturación arterial del oxígeno, SvO₂: saturación de oxígeno en la sangre venosa mezclada, prueba de *t* pareada^(*).

con NIDC (2.35 ± 0.5 versus 1.78 ± 0.5 L/min/m², respectivamente; $p < 0.01$; Tabla 2). El factor de ejercicio no fue diferente entre las dos poblaciones (428 ± 41 , $435 \pm 55\%$; $p = 0.8$).³³

Hemodinámica e intercambio gaseoso en reposo y ejercicio inhalando oxígeno a 99.5%

Para enfermos con AAE al inspirar la mezcla de oxígeno en reposo se observó descenso de la PAPm, del IC y de la PAPd-PCPm, lo que se asoció con incremento de PaO₂, SaO₂ y SvO₂ cuando se compararon con las observadas respirando aire ambiental. Durante el ejercicio se incrementaron la PAPm, el IC, la PCPm y la PAPd-PCPm. Para el grupo con NIDC en el reposo se observó descenso del IC ($p < 0.05$), que se asoció con aumento de PaO₂, SaO₂ y SvO₂ cuando se comparó con las observadas respirando aire ambiente. Durante el ejercicio se incrementaron la PAPm, el IC, PCPm y la PAPd-PCPm. Las SvO₂ permanecieron en valores mayores cuando se compararon con las del ejercicio respirando aire ambiente ($p < 0.04$) (Tablas 2 y 3).

Hallazgos hemodinámicos y del intercambio gaseoso bajo la influencia de la hidralazina

Para enfermos con NIDC en el reposo se observó un incremento de la PAPm, del IC y del VO₂ respecto a los del reposo sin la acción de hidralazina ($p < 0.01$, para todas las comparaciones). Durante el ejercicio bajo la acción de hidralazina la PAPm no se modificó (Tabla 4).

Análisis de la PAPm/IC

1. Respirando aire ambiente

Los valores de la PAPm/IC en personas sanas se anotan en la Tabla 5. Tanto en los enfermos con AAE como en los

Tabla 5 Análisis de la mPAP/IC en personas sanas, en la condición control y respirando FiO₂ 99.5%, en enfermos con alveolitis alérgica extrínseca, con neumopatía intersticial difusa crónica e hipertensión pulmonar. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, México, 1994 a 2006

Variable	Normales		AAE		NIDC	
	n =	66	14		24	
			Control	O ₂	Control	O ₂
r =	0.54	0.94	0.92	0.29	0.28	
PAPm(mmHg)	16.6±5.61	31.5±7.9 ⁺	18.6±1.9 ⁺⁺	29.±6.5 ⁺	26.9±4	
IC (L/min/m ²)	6.34±3.14	5.94±1.82	5.12±1.8	5.94±1.4	5.5±1.6	
Pend.*	0.96(0.41-1.37)	4.13(3.42-4.84) ⁺	4.0(3.18-4.82)	1.22(0.47-1.97)	1.32(0.65-1.99)	
Pext(mmHg)	10.4±1.6	7±1.9	2.4±1.5 ⁺⁺	19.7± 3.5 ⁺	15.8±5	

Re: reposo, Ej: ejercicio, m = media, PAP: presión arterial pulmonar, PCP: presión capilar pulmonar, IC: índice cardiaco, PAPd-PCP: diferencia PAP diastólica - PCP, FC: frecuencia cardiaca, VO₂: consumo de oxígeno, PaO₂: presión arterial de oxígeno, PaCO₂: presión arterial de dióxido de carbono, pHa: concentración arterial de iones de hidrógeno, SaO₂: saturación arterial del oxígeno, SvO₂: saturación de oxígeno en la sangre venosa mezclada, prueba de *t* pareada^(*).

r: coeficiente de asociación, Pend: pendiente, *mmHg/L/min/m², Pext: presión extrapolada al eje de cero flujo. * Diferencias entre los valores de personas sanas y de los enfermos estudiados en la condición control $p < 0.01$.

⁺⁺ Diferencias entre respirar aire ambiental y oxígeno, $p < 0.01$.

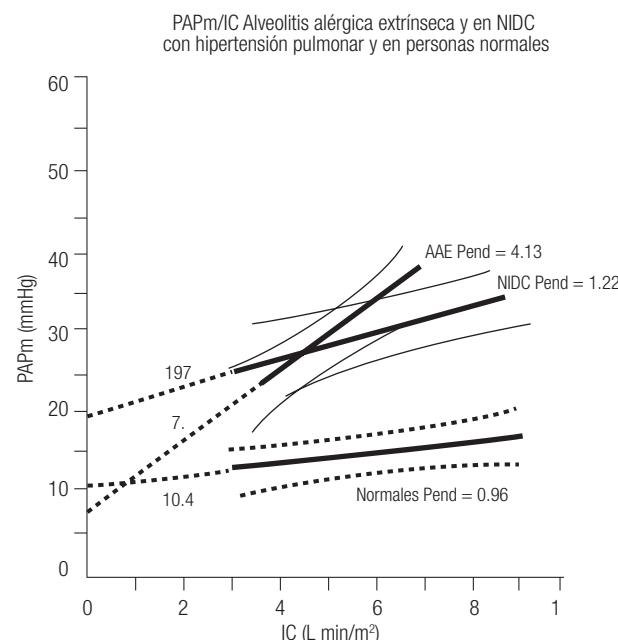


Figura 1 Los enfermos con AAE y con NIDC tienen para la PAPm/IC una ubicación en el diagrama de presión - flujo anormal, al ser comparados con los sujetos sanos. La PAPm/IC - IC 95% entre las dos patologías intersticiales no son estadísticamente diferentes (existe sobreposición), lo que indica similitud en las RVP. Nótese que el valor absoluto de la pendiente (Pend) es anormal sólo para la cohorte con AAE y el documentado para los enfermos con NIDC es igual a la de los sujetos normales

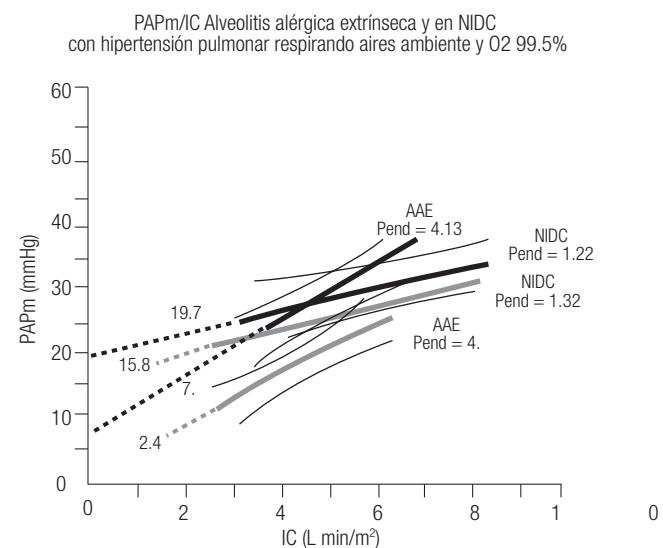


Figura 2 No existe diferencia entre la PAPm/IC 95% IC, ni en la pendiente para los enfermos con NIDC documentada respirando aire ambiente (color negro) y oxígeno (color gris), lo que traduce ausencia de beneficio “hemodinámico” en la circulación pulmonar para ellos. En cambio, para los portadores de AAE la PAPm/IC - IC 95% con la inhalación de oxígeno sufre un descenso en paralelo estadísticamente significativo. Este hallazgo hemodinámico sugiere disminución de la RVP (vasodilatación mediada al suprimirse la hipoxia alveolar); sin embargo, la PAPm/IC - IC 95% no se sobreponen a la normal; tal situación refleja persistencia del componente no funcional del incremento en RVP en esta patología. Nótese que la pendiente (Pend) no es diferente entre las dos situaciones

portadores de NIDC el promedio de la PAPm fue anormal, comparada con la de sujetos sanos, sin diferencias para el IC. La pendiente estuvo incrementada en AAE y fue similar para aquellos con NIDC. La ubicación en el diagrama de presión-flujo de la PAPm/IC para las poblaciones con AEE y NIDC fue diferente de la normal ($p < 0.001$), sin guardar diferencias entre estas dos enfermedades (ya que existió sobreposición de las PAPm/IC - IC 95%), (Tabla 5, Figura 1).

2. Inhalando O_2 a 99.5%

Al comparar las PAPm controles *versus* las observadas respirando O_2 se documentó disminución para la población con AAE mas no para la de NIDC. La ubicación en el diagrama de presión-flujo para la PAPm/IC y para la Pext no mostró cambios para los enfermos con NIDC, en cambio para los de AAE existió descenso asociado con reducción de la Pext (Tabla 5, Figura 2).

3. Efectos de hidralazina

y de corticoesteroides a largo plazo

No hubo diferencias de PAPm, del IC, de pendientes, en la ubicación de la PAPm/IC, ni de la Pext en la cohorte con NIDC bajo el efecto de la hidralazina en relación con el control.

En AAE, en relación con el control, hubo descenso de la PAPm y se asoció con descenso en la ubicación de la

PAPm/IC - IC 95% en el diagrama de presión-flujo después de la medicación con corticoesteroides (Tabla 6, Figura 3).

Discusión

Al realizar la maniobra reposo-ejercicio, la ubicación de la PAPm/IC y los valores absolutos documentados para la pendiente en sujetos normales fueron similares a los asentados por otros autores en el pasado. Para la circulación normal, en el caso de aplicar la técnica de oclusión de una de las ramas principales de la arteria pulmonar se han señalado como valores normales para la pendiente de 1.6 mmHg/L/min/m².¹ También, Reeves y colaboradores³⁷ empleando la técnica del ejercicio en 93 voluntarios sanos jóvenes han consignado un promedio de 1 mmHg/L/min, y en sujetos más viejos, de 2.5 mmHg/L/min; por lo que en la población sana, los valores encontrados para la pendiente de 0.96 (IC 95%: 0.41-1.37) mmHg/L/min/m² están acordes con la experiencia asentada por otros autores para individuos normales. En consecuencia, cualquiera “ubicación” más allá de la PAPm/IC - IC 95% encontrada para las personas sanas debe considerarse como un incremento en la RVP lineal. De igual manera para la Pext, todo indica, con fundamento a las mediciones directas de la presión crítica de cierre (PCC) hechas experimentalmente y a las realizadas previamente en el hombre, que cifras de >11 mmHg son anormales.^{1,9,10-12,15} Valores para la Pext que en

Tabla 6 Resultados del análisis de mPAP/IC en enfermos con alveolitis alérgica extrínseca pos corticoesteroides y en neumopatía intersticial difusa crónica bajo la influencia de la hidralazina

Variable	AAE		NIDC	
	n = 14	12	24	
	control	CLP	control	H
r =	0.94	0.90	0.29	0.27
PAPm (mmHg)	31.5±7.9	12.1±2.9+	29±6.5	36.9±2
IC (L/min/m ²)	5.94±1.82	5.99±1.5	5.94±1.4	5.8±1.8
Pend.*	4.13(3.42-4.84)	1.6(0.91-2.29) +	1.22(0.47-1.97)	1.56(0.81-2.31)
Pext (mmHg)	7±1.4	8±2.4	19.7± 7.5	26±5

Re: reposo, Ej: ejercicio, m = media, PAP: presión arterial pulmonar, PCP: presión capilar pulmonar, IC: índice cardiaco, PAPd-PCP: diferencia PAP diastólica - PCP, FC: frecuencia cardiaca, VO₂: consumo de oxígeno, PaO₂: presión arterial de oxígeno, PaCO₂: presión arterial de dióxido de carbono, pHa: concentración arterial de iones de hidrógeno, SaO₂: saturación arterial del oxígeno, SvO₂: saturación de oxígeno en la sangre venosa mezclada, prueba de *t* pareada⁽⁺⁾. CLP: corticoesteroides a largo plazo, H: hidralazina, r = coeficiente de asociación, Pend: pendiente, *mmHg/L/min/m², Pext: presión extrapolada a cero flujo. + Diferencias entre el control y la administración de CLP o bajo el efecto de la hidralazina, *p* < 0.01.

PAPm/IC Alveolitis alérgica extrínseca y en NIDC con hipertensión pulmonar antes y después de hidralazina-corticoesteroides

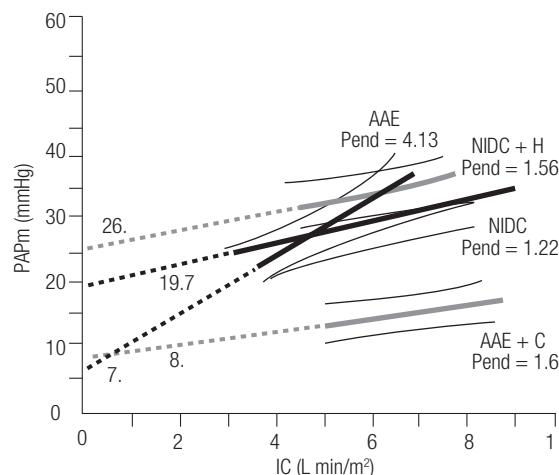


Figura 3 Para los enfermos con NIDC el análisis de la PAPm/IC - IC 95%, al compararlas sin (color negro) y bajo la influencia de la hidralazina (H, color gris), demuestra ausencia de vasodilatación pulmonar. Nótese que existe sobreposición de ambas relaciones presión-flujo y no hubo cambio en la pendiente. Para el grupo con AAE con corticoesteroides (C, color gris), la PAPm/IC - IC 95% descendió y se ubicó en lo normal. Hubo, además, disminución de la pendiente, cuyo valor absoluto no fue diferente del encontrado para sujetos normales. Ambos datos hemodinámicos confirman que la reversibilidad de la hipertensión pulmonar en esta entidad es factible con el tratamiento medicamentoso apropiado cuando éste se proporciona en el estado inflamatorio predominante

nuestros sujetos sanos fueron de 10.4 ± 1.6 mmHg, por ende, están en consonancia con lo asentado en la literatura sobre el tema.

Con fundamento en lo establecido como “normal” para la PAPm/IC, podemos señalar que para los enfermos con enfermedad intersticial pulmonar difusa que cursen con PAPm en el reposo de ≥ 20 y que se acreciente a ≥ 30

mmHg en el ejercicio, la ubicación de la PAPm/IC será anormal. Sin embargo, es relevante señalar que podrán serlo o no en el valor absoluto de la pendiente o de la Pext en estas enfermedades.

La hipótesis hemodinámica

Se ha señalado que en la hipertensión pulmonar (estando la presión de la aurícula izquierda o la PCPm normal), la elevación de la PAPm puede ser el resultado del incremento de la presión crítica de cierre (Pext) o de un aumento en la RVP verdadera (ejemplificada por aumento absoluto en el valor de la pendiente) o de ambas.¹ Dependiendo de cuál de los dos mecanismos “predomine”, habrá una respuesta diferente de la PAPm frente a los incrementos del gasto cardiaco. Si la PAPm está elevada como consecuencia del incremento de la PCC, el flujo pulmonar se podrá incrementar el doble sin producir cambios ulteriores mayores en la PAPm en relación con la cifra control. En cambio, si la hipertensión pulmonar es producto sólo del aumento de la RVP real o verdadera (de la pendiente), los incrementos del flujo pulmonar se traducirán en elevaciones significativas de la PAPm en relación con la documentada en la situación basal. Hasta el año de 1968 había datos muy limitados provenientes de estudios clínicos-hemodinámicos que pretendían dar soporte a esta hipótesis.¹ Tal proposición se derivó del análisis de cinco enfermos con bronquitis crónica-enfisema pulmonar y de cuatro sujetos con estenosis mitral de grado ligero-moderado que tenían hipertensión pulmonar, en cuyos casos los valores absolutos de la pendiente fueron normales y en donde los valores elevados de la PAPm eran producto de incrementos de la presión crítica de cierre. Nuestra experiencia añade soporte a esta hipótesis.¹ En los enfermos con AAE e hipertensión pulmonar, al acrecentarse el gasto cardiaco la elevación de la PAPm fue producto del incremento de la RVP y no de la presión crítica de cierre (pendiente anormal con la Pext normal, **Tabla 5, Figura 1**). Por el contrario, para la cohorte con NIDC el incremento de la PAPm fue consecuencia de la elevación de la presión

crítica de cierre y no de la pendiente (cuyos valores absolutos fueron normales). Queda claro entonces que, al menos, en los enfermos estudiados con las patologías intersticiales del pulmón coexistentes con hipertensión pulmonar, la elevación de la PAPm puede ser producto de un aumento en la RVP lineal o ser consecuencia del aumento de la presión crítica de cierre. Sin embargo, ignoramos si en algunas oportunidades en estas entidades intersticiales pudiera ser el resultado de ambos mecanismos; es decir, de anomalías de la pendiente y de la presión crítica de cierre, sin poderse llevar a cabo este comportamiento dicotómico tan tácito que se ha propuesto para la génesis de la elevación de la PAPm.

Se ha señalado que cuando existe hipertensión pulmonar asociada a una pérdida extensa del lecho arterio-arteriolar del pulmón, por oclusión del mismo o por fibrosis pulmonar, se podría predecir que la RVP "verdadera", es decir la pendiente, se deberá encontrar acrecentada¹. En su naturaleza anatómico-funcional, esta aseveración no parece necesariamente sostenerse al analizar nuestros resultados. Así, para los enfermos con AAE en quienes las lesiones del parénquima pulmonar eran de franco predominio inflamatorio y con grado I de afección vascular, la RVP lineal resultó anormal. Por el contrario, para aquellos con NIDC con un predominio de la fibrosis sobre la inflamación y con un mayor grado de lesiones vasculares (mas sin llegar a ser de grado III o IV)²¹ la pendiente estuvo en cifras absolutas dentro de lo normal. Estas observaciones llevan a reconsiderar la interpretación clínica-hemodinámica que le debemos dar en la actualidad a la PAPm/IC, la que a continuación trataremos de analizar.

Interpretación de la PAPm/IC

De acuerdo con observaciones hechas en el pasado y en las nuestras, derivadas del análisis del intercambio gaseoso en reposo y en ejercicio, con fundamento en las pruebas de función pulmonar y de la histopatología (en sus vertientes de daño estructural del parénquima y de la afección vascular documentada) los resultados anormales de la PAPm/CI no pueden atribuirse únicamente a aspectos de naturaleza funcional (hipoxia alveolar) o a la influencia de las anormalidades documentadas en la periferia de los vasos arteriales en la hipertensión pulmonar. Por el contrario, también pueden ser atribuidas a fuerzas externas a los vasos, al proceso de remodelación (inflamación, de fibrosis o de ambas), así como al efecto del ejercicio en donde se induce vasoconstricción mediada por la disminución de la SvO_2 y de la activación del sistema nervioso simpático.^{1,8,10-15,22,37-40} Por lo tanto, es sumamente difícil señalar que en este escenario de las enfermedades intersticiales del pulmón al analizar la PAPm/IC (en su ubicación o en la pendiente) estamos únicamente refiriéndonos a la RVP "real o verdadera".

Es relevante señalar que en cinco sujetos con NIDC estudiados con la técnica de oclusión de una de las ramas principales de la arteria pulmonar⁶ cuya PAPm era de 25.7 ± 7.2 mmHg y el IC de $3.85 \pm .85$ L/min/m² en el reposo, al aplicar la técnica mencionada se generó un cambio significativo para los parámetros antes citados (de 19.5 mmHg y de 2.07 L/min/m², respectivamente); en ellos la

pendiente derivada fue de 1.92 mmHg/L/min/m² y para la Pext de 15 mmHg, cifras que están acordes con las documentadas por nosotros en este tipo de población con NIDC (1.22(0.47-1.97) L/min/m²), 19.7 ± 3.5 mmHg, respectivamente). La similitud de la observación hemodinámica traduce la validez de los datos obtenidos en el pasado con otra técnica y ahora con la empleada en el estudio actual, pero también que independientemente del método empleado es esencial generar técnicamente cambios significativos del gasto cardiaco o de la PAPm para obtener la información adecuada acerca de la PAPm/IC.

La información obtenida del análisis actual de la PAPm/IC no ratifica la impresión previa que asentamos en el pasado en cuanto a la utilidad de la hidralazina como terapia vasodilatadora adjunta.¹⁹ Tal conclusión, pensamos, fue producto en esa ocasión de haberse fundamentado en el análisis de las RVP "calculadas",¹⁻⁴ lo que permite destacar el concepto de lo incierto de su naturaleza, pero que también pone en evidencia el significado que se le debe tener a la interpretación clínica acerca de la naturaleza de la RVP lineal, en un escenario donde otros factores que no están vinculados exclusivamente con los fenómenos de vasomoción predominan en la determinación final de la RVP lineal y que no pueden ser atribuidos únicamente a las alteraciones vasculares o a las vasomotoras en la génesis de la hipertensión pulmonar.^{1,8,10-15,22,37-40}

De acuerdo con los estudios histológicos, los grados de daño en las arteriolas musculares pequeñas han demostrado que no son primordialmente la causa de la hipertensión pulmonar en las patologías pulmonares no vasculares.^{41,42} A la vez, la afección vascular no es ni siquiera cercana a la que se describe para la hipertensión pulmonar idiopática.^{43,44} Para la cohorte con NIDC, cuando se les administró oxígeno de manera aguda a 99.5%, con lo que se suprimieron la hipoxia alveolar y la hipertensión pulmonar, medida por el descenso en la SvO_2 , no se documentó disminución de la localización de la PAPm/IC, ni de la pendiente y tampoco del promedio de la PAPm. Ello sugiere un predominio para la génesis de las RVP no mediada por factores activos en esta patología en particular.^{1,8,10-15,22,37-40} En cambio, para los sujetos con AAE, en la misma condición de oxigenoterapia, sí se observó un descenso significativo en paralelo de la PAPm/IC95%IC "sin cambio en el valor absoluto de la pendiente" respecto de la condición control, mas sin llegar a ubicarse la PAPm/IC95%IC en la posición normal. Lo anterior refleja dos aspectos: a) reversibilidad del componente de la hipoxia alveolar y la del bloqueo de la disminución de la SvO_2 , y b) persistencia de otros factores anormales en la génesis de la hipertensión pulmonar, como son los de naturaleza mecánica e inflamatoria; es por esto que la pendiente permaneció anormal y traduce que realmente no estamos midiendo a través de ella únicamente la RVP verdadera. Más aún, las observaciones de la PAPm/IC para esta misma población, hechas a largo plazo después de haber recibido corticoesteroides, dan mayor soporte a nuestro punto de vista en cuanto a la interpretación clínica-hemodinámica que le debemos dar a esta relación, ya que los valores absolutos de la pendiente se tornaron normales y la ubicación de la PAPm/IC no fue diferente de la documentada

para los individuos sanos a largo plazo pos-tratamiento con corticoesteroides, en un contexto donde la mecánica pulmonar y el intercambio gaseoso para los enfermos que habían sufrido AAE ya se habían normalizado.

Interpretación de la Pext

De acuerdo con los conceptos actuales, se asume que la Pext (P0) equivaldría a la presión crítica de cierre promedio de los vasos pulmonares¹³⁻¹⁵ y cuyo efecto sólo se ejercería como presión relevante a la salida del sistema circulatorio pulmonar cuando ésta fuera superior a la PCPm o a la de la aurícula izquierda.^{1,10-15} En los enfermos estudiados sólo pudo ser este el caso para la población con NIDC y no para aquellos con AAE en todas las condiciones analizadas (donde la PCPm era < a la Pext). La interpretación puntual para la Pext luce muy compleja a partir de la PAPm/IC por las razones siguientes: a) es una presión extrapolada. b) dependerá del nivel en el que se sitúa el promedio de la PAPm y c) del valor absoluto de la pendiente. Los valores de la Pext sólo se podrían analizar en detalle de haberse llegado a construir la porción curvilinea de la relación de presión-flujo a bajos puntos de la misma. Hechas estas aclaraciones sobre las limitaciones que tiene la Pext, los valores encontrados para la misma sólo pueden sugerir que: a) para la patología inflamatoria analizada, en donde la Pext fue normal, insinúa que no existe incremento en el promedio de las presiones críticas de cierre, y b) para la NIDC, de manera presumible, acontece lo contrario.

Limitaciones del estudio

De acuerdo con la metodología empleada para el análisis de la relación presión-flujo sólo se pudo abordar en su estudio la porción lineal en los rangos clínicos de estos parámetros y, por ende, el segmento curvilineo no se exploró con los métodos conocidos a flujos bajos.^{1,2,4,11,26,45-49} Los resultados sólo se pueden aplicar a enfermos con las patologías analizadas en sus estadios clínicos ya definidos y en las clases I-II de la NYHA/WHO. Por las características naturales del protocolo aplicado debemos aceptar que si bien se incrementa el flujo pulmonar, también se afectan y se inducen los fenómenos de vasoconstricción pulmonar con el ejercicio, lo que puede dar origen a pendientes espurias en algunos enfermos.^{12,50,51} Tal vez estas dificultades puedan llegar a vencerse si se emplean dosis bajas de dobutamina o de dopamina,^{52,53} las que parecen incrementar el gasto cardíaco, pero que no modifican el tono de las arteriolas pulmonares. Así, se nos permitiría construir lo que se puede designar como la “PAPm/IC de naturaleza pasiva”, lo que nos ayudaría a conocer de una forma más puntual, o menos contaminada por otros factores, su significado en la génesis de la hipertensión pulmonar. Sin embargo, si estos factores y otros (anormalidades de la mecánica pulmonar y del intercambio gaseoso), de estar presentes, se toman siempre en la consideración debida al obtener la PAPm/IC, ésta nos permitirá conocer mejor el significado de la RVP lineal y, por consiguiente, su interpretación en los diferentes escenarios de la clínica en donde exista hipertensión pulmonar.

Comentario

Las conclusiones de dos revisiones^{40,41} han mencionado que los vasodilatadores orales con los que contamos hasta el día de hoy no parecen tener algún lugar en la terapéutica adjunta de la hipertensión pulmonar de las patologías del pulmón que no son primordialmente vasculares. Sin embargo, las nuevas terapias para el tratamiento de la hipertensión pulmonar deberán explorarse en un futuro próximo cercano.⁵⁴

Nuestra opinión acerca del uso de la hidralazina en la enfermedad obstructiva pulmonar crónica,²³ en el pasado y la rectificada ahora con un acercamiento mucho más puntual hacia el significado de las RVP en la NIDC, apoya tales comentarios y concretamente los aplicados acerca de la hidralazina como herramienta medicamentosa adjunta.

Por otro lado, la oxigenoterapia parece dar beneficio “hemodinámico pulmonar” para enfermos con AAE, mas no para aquellos portadores de NIDC, cuya PAPm sea ≥ 20 mmHg en el reposo. El porqué en unos y en los otros no, puede obedecer a la acción diferente de los factores que generan la naturaleza real de la RVP para cada población (más hipoxia alveolar vasoconstrictora efectiva, menos fibrosis y menor afección vascular para los sujetos con AAE, y lo contrario para aquellos con NIDC). Tales factores al ser suprimidos o minimizados a largo plazo culminaron con dar una hemodinámica pulmonar favorable en los sujetos con AAE. Estas observaciones reafirman nuestro concepto acerca de que en sujetos con AAE²⁰ y con NIDC no es el daño estructural o el funcional de las pequeñas arteriolas el principal constituyente del incremento de la RVP lineal, lo que nos lleva a la propuesta de enfocar nuestra atención en tratar con énfasis, primero, la patología parenquimatosa más que la presión arterial pulmonar en sí.

Conclusiones

El análisis realizado sobre las anormalidades de la PAPm/IC permite asentar que éstas no reflejan “exclusivamente” un incremento en las RVP reales o verdaderas, asentadas en las pequeñas arterias musculares o en las arteriolas, para la génesis de la hipertensión pulmonar en las patologías intersticiales estudiadas. Por el contrario, la PAPm/IC refleja o es consecuencia de los cambios funcionales o anatómicos que acontecen en la periferia del sistema de resistencia del circuito vascular pulmonar. Asimismo, sin negar el papel que pudiera tener la oxigenoterapia (a corto o a largo plazo) en ellos; para la población con NIDC ésta no parece brindar impacto al menos en reducir la pos-carga del ventrículo derecho; en cambio, para los enfermos con AAE sí lo ocasiona. La impresión del poco o nulo impacto de los vasodilatadores (en este caso la hidralazina) mediante el análisis de la PAPm/IC se sostiene y, por otro lado, el beneficio de la terapia con corticoesteroides a largo plazo se ratifica para los enfermos con AAE. Todo parece indicar que en la hipertensión pulmonar detectada en los procesos intersticiales difusos crónicos del pulmón la terapia se debe de centrar más en “el manejo terapéutico de las lesiones anatómicas/funcionales de éstas y no de manera primordial en la elevación de la PAPm”.

Bibliografía

1. Versprille A. Pulmonary vascular resistance. A meaningless variable. *Intensive Care Med* 1984;10:51-3.
2. McGregor M, Sniderman A. On pulmonary vascular resistance. The need for a more precise definition. *Am J Cardiol* 1985;55:217-21.
3. Naeije R: Pulmonary vascular resistance. A meaningless variable? *Intensive Care Med* 2003;29:526-9.
4. Lupi HE, Sandoval ZJ, Gaspar HJ, Santos MLE, et al. La resistencia vascular pulmonar "calculada". Un parámetro incierto para la valoración de la circulación pulmonar. Los métodos actuales para determinarla. *Arch Cardiol Mex* 2008;78:95-113.
5. Harris P, Segel N, Bishop JM. The relationship between pressure and flow in the pulmonary circulation in normal subjects and in patients with chronic bronchitis and mitral stenosis. *Cardiovasc Res* 1968;2:73-83.
6. Charms BL, Brofman BL, Eldeer JC, Kohn PM. Unilateral pulmonary artery occlusion in man II. Studies in patients with chronic pulmonary disease. *J Thorac Surg* 1958;35:316-31.
7. Charms BL, Brofman BL, Kohn PM. Pulmonary resistance in acquired heart disease. *Circulation* 1959;20:850-5.
8. Janicki JS, Weber KT, Likoff MJ, Fishman AP. The pressure-flow response of the pulmonary circulation in patients with heart failure and pulmonary vascular disease. *Circulation* 1985;72:1270-8.
9. Lupi HE, Furuya MYME, Sandoval J, Correa E, et al. La conductancia vascular y la presión crítica de cierre en el lóbulo canino aislado *in situ*. Su historia natural. *Arch Inst Cardiol Mex* 1988;58:395-407.
10. Permutt S, Bromberger-Barnea B, Bane HN. Alveolar pressure, pulmonary venous pressure and vascular waterfall. *Med Thorac* 1962;19:239-60.
11. Permutt S, Howell JBL, Proctor DF, Riley RL. Effect of lung inflation on static pressure-volume characteristics of pulmonary blood vessels. *J Appl Physiol* 1961;16: 64-70.
12. Permutt S, Riley RL. Hemodynamics of collapsible vessels with tone. The vascular waterfall. *J Appl Physiol* 1963;18:924-32.
13. Graham R, Skoog C, Oppenheimer L, Rabson J, et al. Critical closure in the canine pulmonary vasculature. *Circ Res* 1982;50:566-72.
14. López-Muñiz R, Stephens NL, Bromberger- Barnes B, Permutt S, et al. Critical closure of pulmonary vessels analyzed in terms of Starling resistor model. *J Appl Physiol* 1968;24:625-35.
15. Lupi HE, Furuya M, Sandoval J, Correa E, et al. Effect of hydralazine on vascular mechanics in a canine lobar preparation of pulmonary embolism. *Lung* 1992;170:291-309.
16. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxic chronic obstructive lung disease. A clinical trial. *Ann Intern Med* 1980; 93:391-8.
17. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet* 1981 Mar 28;1(8222):681-6.
18. Rubin LJ, Peter RH. Hemodynamics at rest and during exercise after oral hydralazine in patients with cor pulmonale. *Am J Cardiol* 1981;47:116-22.
19. Lupi HE, Seoane M, Verdejo J, Gómez A, et al. Hemodynamic effect of hydralazine in interstitial lung disease patients with cor pulmonale. *Chest* 1985;564-73.
20. Lupi HE, Sandoval J, Bialostozky D, Seoane M, et al. Extrinsic allergic alveolitis caused by pigeon breeding at a high altitude (2,240 meters). Hemodynamic behavior of the pulmonary circulation. *Am Rev Respir Dis* 1981;124:602-7.
21. Heath D, Edwards JE. The pathology of hypertensive pulmonary vascular disease. A description of six grades of structural changes in the pulmonary arteries with special reference to congenital cardiac septal defects. *Circulation* 1958;18:533-47.
22. Lupi HE, Sandoval J, Seoane M, Bialostozky D. Behavior of the pulmonary circulation in chronic obstructive pulmonary disease. Pathogenesis of pulmonary arterial hypertension at an altitude of 2,240 meters. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:509-14.
23. Lupi HE, Seoane M, Verdejo J. Hemodynamic effect of hydralazine in advanced, stable chronic obstructive pulmonary disease with cor pulmonale. Immediate and short-term evaluation at rest and during exercise. *Chest* 1984;85:156-63.
24. Comroe JH, Forster RE, DuBois AB, Briscoe WA. The lung. 2nd ed. Chicago: Year Book Medical Publishers, Inc; 1962: 329, 335, 339.
25. Baldwin E, Cournand A, Richards DW. Pulmonary insufficiency I. Physiologic classification, clinical methods of analysis, standard values in normal subjects. *Medicine* 1948;27:243-78.
26. Morris JF, Koski WA, Johnson LC. Spirometric standards for healthy nonsmoking adults. *Am Rev Respir Dis* 1971;103:57-67.
27. Lewis CS, Samuels AJ, Daines MC. Chronic lung disease, polycythemia and congestive heart failure. Cardiorespiratory, vascular and renal adjustments in cor pulmonale. *Circulation* 1952;6:874-86.
28. Riley RL, Himmelstein A, Motley HL. Studies of the pulmonary circulation at rest and during exercise in normal individuals and in patients with chronic pulmonary disease. *Am J Physiol* 1948;152:372-82.
29. Hickam JB, Cargill WH. Effect of exercise on cardiac output and pulmonary arterial pressure in normal persons and in patients with cardiovascular disease and pulmonary emphysema. *J Clin Invest* 1948;27:10-22.
30. Slonim NB, Ravin A, Balchum OJ. The effect of mild exercise in the supine position on the pulmonary arterial pressure of five normal human subjects. *J Clin Invest* 1954;33:1022-31.
31. Fishman AP, Fritts HW, Cournand A. Effects of acute hypoxia and exercise on the pulmonary circulation. *Circulation* 1960;22:204-11.
32. Dexter L, Whittenberger JL, Haynes FW. Effect of exercise on circulatory dynamics of normal individuals. *J Appl Physiol* 1951;3:439- 44.
33. Lupi HE, Sandoval J, Seoane M, Bialostozky D, et al. La función ventricular derecha en la neumopatía obstructiva crónica con cardiopatía pulmonar. Su estudio a la altura de la ciudad de México (2,240metros). *Arch Inst Cardiol Mex* 1981;51:535-40.
34. Harvey RM, Enson Y. Pulmonary vascular resistance. *Adv Intern Med* 1969;15:73-93.
35. Campbell RC. Associated normal variables. in statistics or biologist. Londres: Cambridge University Pres; 1967: 195-214.
36. Costabel U, Matthys H, Ruehle KH. Pulmonary arterial hypertension in extrinsic allergic alveolitis. *Am Rev Respir Dis* 1982 Jul;126(1):184.
37. Reeves JT, Dempsey JA, Grover RF. Pulmonary circulation during exercise. En: Weir EK, Reeves JT, Ed. Pulmonary vascular physiology and pathophysiology. Chapter 4. New York (NY): Marcel Dekker; 1989: 107-33.
38. Fishman AP: Pulmonary circulation. En: Handbook of physiology. The Respiratory system. Circulation and nonrespiratory functions. Section 3, Vol.1. Bethesda (MD): American Physiological Society; 1985: 93-166.
39. Sandoval J, Long GR, Skoog C, Wood L, et al. Independent influence of blood flow rate and mixed venous PO₂ on shunt fraction. *J Appl Physiol* 1983;55:1128-33.
40. Sandoval J, López R, Beltrán U, Gómez A, et al. Effect of hydralazine on intrapulmonary shunt. *Crit Care Med* 1986;14:689-92.
41. Peacock AJ. Pulmonary hypertension due to chronic hypoxia: Treat the lung not the pressure. *Br Med J* 1990;300:763.
42. Howard P. Vasodilators drugs in chronic obstructive airways disease. *Eur Respir J* 1989;2(S7):6785-81S.
43. Pietra GG. The pathology of pulmonary hypertension. En: Robin LJ, Rich S, Ed. Primary pulmonary hypertension. New York (NY): Marcel Dekker; 1997: 19-61.
44. Palevsky HI, Schloo B, Pietra GG, Fishman AP. A potential new role for open lung biopsies in the evaluation of unexplained pulmonary hypertension. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:401.
45. Hakim TS, Michel RP, Chang HK. Partitioning of pulmonary vascular resistance in dogs by arterial and venous occlusion. *J Appl Physiol* 1982;52:710-5.
46. Zidulka A, Hakim TS. Wedge pressure in large vs small pulmonary arteries to detect pulmonary venoconstriction. *J Appl Physiol* 1985;59:1329-32.

47. Teboul JL, Andrivet P, Ansquer M, Besbes M, *et al*. Bedside evaluation of the resistance of large and medium pulmonary veins in various lung diseases. *J Appl Physiol* 1992;72:998-1003.
48. Fesler P, Pagnamenta A, Vachiéry JL, Brimioule S, *et al*. Single arterial occlusion to locate resistance in patients with pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2003;21:31-6.
49. Lopi HE, Furuya M, Quesada A, Leal ME, *et al*. Efecto de la presión del segmento venoso sobre la presión crítica de cierre en el lóbulo canino aislado *in situ*. *Arch Inst Cardiol Mex* 1990;60:121-7.
50. Naeije R, Barbera JA. Pulmonary hypertension associated with COPD. *Crit Care* 2001;5:286-9.
51. Huez S, Naeije R. Exercise stress tests for detection and evaluation of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2007;9:H17-H21.
52. Brimioule S, Maggiorini M, Stephanazzi J, Vermeulen F, *et al*. Effects of low flow on pulmonary vascular flow-pressure curves and pulmonary vascular impedance. *Cardiovasc Res* 1999;42:183-92.
53. Lopi HE, Furuya MYME, Ramírez JC, Maxwell R, *et al*. Efecto de la dopamina en la mecánica vascular pulmonar. Su estudio en un modelo canino de lóbulo aislado y embolizado con gelfoam. *Arch Inst Cardiol Mex* 1990;60:341-5.
54. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004;25:2243-78.