

Trabajo de investigación

Revista de la Asociación Mexicana de
MEDICINA CRITICA
Y
TERAPIA INTENSIVA

Vol. XII, Núm. 3 / May.-Jun. 1998
pp 84-94

Estudio de la capacidad de difusión en pacientes con historia de TEP de más de un año

Dr. Julio Antonio Osorio Bonilla,* Dr. Daniel Rivera,† Dr. Juan Ángel Baide,‡ Dr. Juvenal Franco Granillo,§ Dr. Jesús Martínez Sánchez,|| Dr. José Javier Elizalde González¶

RESUMEN

Objetivo. Determinar la difusión pulmonar de CO (DL_{CO}) en pacientes con historia previa de embolismo pulmonar (EP).

Sitio. Una UCI de un hospital de enseñanza de la Ciudad de México.

Diseño. Un estudio de serie de casos.

Pacientes. Estudiamos diez pacientes (edad media 44.9 ± 14.2 años) con alta probabilidad diagnóstica de EP a los que se le hizo seguimiento por un año o más.

Intervenciones. Se les determinó gases arteriales, DL_{CO} , ecocardiograma, electrocardiograma y prueba de esfuerzo en banda. Se definió como disminuida una DL_{CO} menor a 80%. El análisis estadístico se hizo con la U de Mann-Whitney.

Resultados. El seguimiento fue de 6.6 ± 4 años y cuatro pacientes fueron tratados con filtro de Greenfield. El valor medio de la DL_{CO} fue de $79 \pm 12\%$ y se encontró bajo en seis pacientes.

Conclusiones. La DL_{CO} permanece baja en pacientes con historia previa de embolismo pulmonar.

Palabras clave. Embolismo pulmonar, difusión pulmonar, heparina, filtro de Greenfield.

La tromboembolia pulmonar (TEP) es el componente más peligroso del tromboembolismo venoso (TEV) y consecuencia directa de la trombosis venosa profunda (TUP).

Se calcula que la prevalencia del tromboembolismo venoso, en los Estados Unidos fue de unos

SUMMARY

Objective. To determine the pulmonary CO transfer (DL_{CO}) in patients with prior history of pulmonary embolism (PE).

Setting. An ICU of a teaching hospital in Mexico City.

Design. A case series study.

Patients. We studied ten patients (mean age 44.9 ± 14.2 years) with a high probability diagnosis of PE with a follow-up of a year or longer.

Interventions. Arterial blood gases, DL_{CO} , echocardiogram, electrocardiogram and treadmill stress test were performed. $DL_{CO} < 80\%$ was defined as low. Statistical analysis: Man-Whitney's U test.

Results. The follow-up was of 6.6 ± 4 years and four patients were treated with Greenfield filter. The mean DL_{CO} was $79 \pm 12\%$ and it was low in six patients.

Conclusions. DL_{CO} is found low after a year in patients with prior history of pulmonary embolism.

Key words: Pulmonary embolism, diffusion lung, heparine, Greenfield's filter.

* R3 Medicina del enfermo en estado crítico

† RR Medicina del enfermo en estado crítico. Medicina Interna. Profesor de Medicina. PUCMM, Rep. Dominicana

‡ R1 Medicina del enfermo en estado crítico. (fallecido)

§ Médico Adscrito al Servicio

|| Jefe del Servicio

¶ Subjefe del Servicio.

Departamento de Medicina Crítica "Dr. Mario Shapiro", Hospital American British Cowdray

600,000 casos por año en 1995 (200/100,000 habitantes), de los cuales sólo se reconocen y tratan aproximadamente 260,000 casos (43%) por año, y se asocian a ellos de 50,000 a 100,000 muertes anuales (8-16%) por TEP, lo que representa de un 5 a 10% de todas las muertes hospitalarias de ese país.¹ Esto lo coloca como la tercera enfermedad cardiovascular aguda más común después de los síndromes coronarios agudos y del accidente cerebrovascular.² Los países latinoamericanos no escapan a los altos índices de este grave problema de salud, toda vez que los recursos limitados influyen directamente sobre sus normas de prevención, que es la manera más efectiva de combatir sus devastadoras consecuencias.

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

El uso de trombolíticos revolucionó el tratamiento agudo de la TEP pero el estudio UPET,⁴ con estudios a largo plazo de centelleografía de perfusión pulmonar, mostró que se lograba una resolución comparable del 85% con el empleo de heparina. Sin embargo, luego se demostró que esto reflejaba una subestimación de las consecuencias de la TEP, ya que ni la centelleografía pulmonar V/Q, ni la angiografía pulmonar son lo suficientemente sensibles para la evaluación del estado de la microcirculación pulmonar.⁵ Sharma determinó el volumen sanguíneo capilar pulmonar y la capacidad de difusión pulmonar del CO (DL_{CO}), para comparar los efectos a largo plazo del uso de heparina vs los trombolíticos sobre la perfusión pulmonar.⁶ Realizó estas mediciones a las dos semanas y al año después del evento agudo y su tratamiento; los resultados mostraron que estas mediciones eran anormalmente bajas en el grupo tratado con heparina pero normales en el grupo de trombolíticos y que esto persistía al año, lo que hacía presuponer una mejor resolución de los émbolos de la microcirculación pulmonar y por lo tanto que los trombolíticos pudiesen prevenir o al menos minimizar la hipertensión pulmonar crónica que puede ser el resultado de la resolución incompleta de los tromboémbolos.⁵

El presente trabajo ha querido estudiar las alteraciones de la DL_{CO} a más largo plazo en pacientes que tuvieron TEP, en un periodo en el cual en México apenas se inició el uso de los trombolíticos.

OBJETIVO

Estudiar la DL_{CO} en pacientes que han tenido TEP demostrada por una centelleografía pulmonar V/Q de alta probabilidad, a más de un año del evento y comparar su magnitud entre los pacientes tratados sólo con heparina y aquellos a los cuales se les colocó un filtro en la vena cava inferior.

MATERIAL Y MÉTODOS

Es un estudio prospectivo, clínico, longitudinal y observacional.

Pacientes:

Criterios de inclusión: Pacientes de cualquier edad que tuviesen demostración de TEP por centelleografía pulmonar V/Q de alta probabilidad a más de un año del evento.

Criterios de no inclusión: Reportes de centelleografía pulmonar V/Q de baja probabilidad o de probabilidad intermedia.

Criterios de exclusión.

1. Demostración de cardiopatía valvular, falla cardíaca manifestada por edema agudo pulmonar, estado de choque, o presencia de isquemia miocárdica aguda.

2. Demostración de patología pulmonar severa manifestada por relación VEF1/CVF menor de 0.7%, FEV1 menor de 1 L, patrón restrictivo pulmonar severo.

3. Imposibilidad del paciente de realizar la prueba de DL_{CO} .

El primer paso fue identificar mediante búsqueda retrospectiva, los pacientes que hubiesen tenido diagnóstico de TEP a partir de 1987 a través del libro de registro del Departamento de Medicina Nuclear de nuestro Hospital.

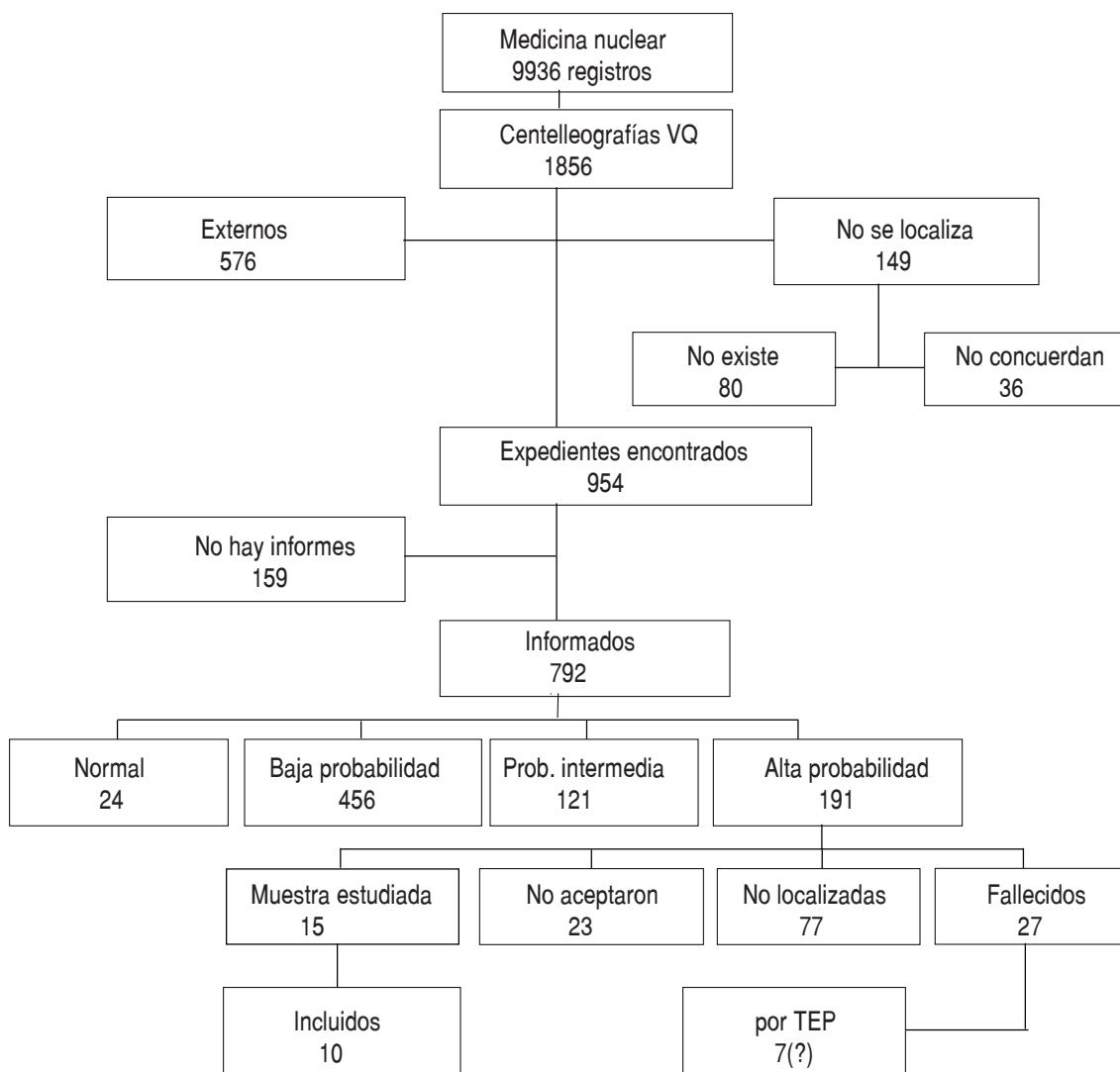
Se localizaron las centelleografías pulmonares V/Q con reportes de «alta probabilidad» para TEP. Se contactó por vía telefónica a los pacientes con estas características y se les invitó a participar.

Protocolo

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

Equipo usado

La gasometría arterial se analizó en un equipo Mallinckrodt Gem Premier; la espirometría y la medición de la DL_{CO} en un equipo Cybermedic, modelo Spinaker (calibrado con jeringa de 3 litros), por el método

**Figura 1.** Determinación de la muestra.

de la respiración única (el paciente realiza una inspiración al máximo de su capacidad vital de una mezcla de CO al 0.3% y helio al 10%; contiene la respiración por 10 segundos y luego exhala el aire; se descartan los primeros 750 mL de gas por corresponder a contaminación con el espacio muerto y se recoge el litro siguiente para medir la concentración de CO expirado por un analizador de rayos infrarrojos; el helio da la dilución del gas inspirado con el gas alveolar y por tanto la P_{CO} alveolar inicial). El ecocardiograma se realizó con un equipo Hewlett Packard-77202 y la prueba de esfuerzo con un Quinton-Robins modelo Q5000.

Análisis estadístico

Se determinaron promedios y desviaciones estándar de la muestra estudiada y se conformó el

grupo 1 con pacientes tratados sólo con heparina y el grupo 2 con pacientes que además recibieron la colocación de un filtro en vena cava inferior. Se compararon los grupos 1 y 2 con suma de rangos de Wilcoxon y prueba de U de Mann-Whitney y se consideró significativamente una $z > +2$.

RESULTADOS

De mayo a noviembre de 1996, se revisaron un total de 9,936 registros de estudios realizados en el Departamento de Medicina Nuclear correspondientes a los años comprendidos entre 1987 y 1995. De ellos, 1,656 (16.7%) correspondían a estudios de centelleografía pulmonar V/Q (una pequeña minoría era sólo Q, y un 29% tenía centelleografía de

miembros inferiores). De éstos, 576 (34.8%) se realizaron en pacientes externos de los cuales no hubo expediente clínico archivado, aunque es lógico suponer que la abrumadora mayoría fueron estudios normales o de baja probabilidad, ya que no se ingresaron al hospital (sólo 17 pacientes fueron ingresados).

Además 90 expedientes no pudieron ser localizados y 39 no correspondían al número de registro. Otros 159 expedientes localizados no contenían el reporte del estudio de Medicina nuclear. Cuarenta y siete pacientes tuvieron más de un estudio de centelleografía pulmonar V/Q.

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

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

Hasta el momento se han estudiado 15 pacientes, de los cuales no se incluyeron cinco casos por imposibilidad de realizar correctamente la prueba de la DL_{CO} (*figura 1*).

Así tenemos un grupo de estudio de 10 pacientes (cinco hombres y cinco mujeres) con edad promedio actual de 44.9 ± 12.2 años (rango 24-65), peso promedio 78.7 ± 19.7 kg (rango 60-126), talla 169.8 ± 8.2 cm (rango 158-186), superficie corporal $1.7 \pm 0.5 \text{ m}^2$ (rango 1.6-2.12). Tenían un tiempo promedio transcurrido del evento de TEP de 6.6 ± 4.0 años (rango 1.2-14.8) (*figura 2*), y una edad promedio al momento del evento de 39.6 ± 10.6 años (rango 22-59). En esa época tenían hábito tabáquico nueve pacientes (90%), y tenían los siguientes factores de riesgo que agrupamos en la *figura 3*.

Factores de riesgo para tromboembolia pulmonar.

1. Edad mayor de 40 años: 5 (50%).
2. Obesidad mórbida: 1 (10%).
3. TVP previa: 3 (30%).
4. Neoplasia: 1 (10%).
5. Reposo en cama mayor a cinco días: 2 (20%).
6. Cirugía mayor: 2 (20%).

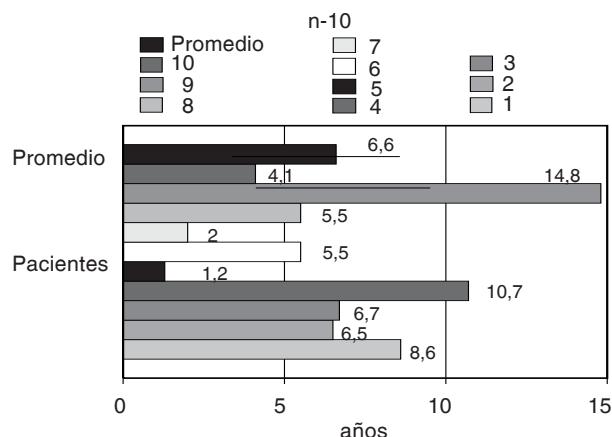


Figura 2. Años después de la TEP.

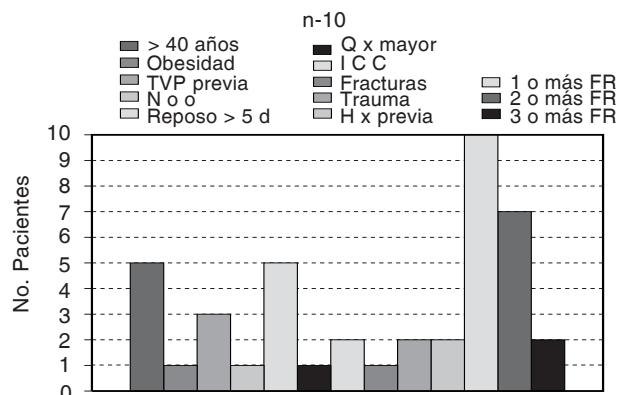


Figura 3. Factores de riesgo para TEP.
Abreviaturas: TVP = trombosis venosa profunda.

7. Insuficiencia venosa: 1 (10%).
8. Fractura de cadera o pierna: 2 (20%).
9. Insulto neurológico: 1 (10%).
10. Trauma múltiple: 1 (10%).
11. Evento obstétrico: 2 (20%).
12. Antecedentes familiares de TEV: 2 (20%).

Uno o más factores de riesgo: 10 (100%).

Dos o más: 7 (70%).

Tres o más: 2 (20%) (*figura 4*).

Presentaron TVP: 9 pacientes. Recibieron heparina 10 pacientes, anticoagulación oral 9 pacientes y ésta se prolongó en un promedio 3.6 ± 3.8 años (rango 0.1-10.7 años). Se utilizaron medias de compresión graduada en seis pacientes. Se les colocó filtro de Greenfield a cuatro pacientes. El promedio de años de tabaquismo para los fumadores

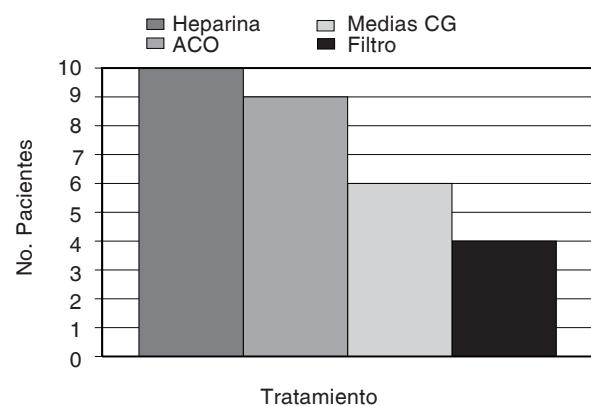


Figura 4. Tratamiento recibido para la TEP. Abreviaturas: ACO = anticoagulante oral, Medias CG = medias de compresión graduada.

fue de 18.1 ± 13.4 años (rango 5-50), el promedio de consumo de cigarrillos/día era de 16 a 20 (rango 2-70) y por año 300 a 360 (rango 6 a 1,000). En estos 10 pacientes hubo 12 eventos de TEP.

Actualmente siguen con anticoagulación oral cuatro pacientes, tres de ellos por TVP recurrente. Continúan fumando dos pacientes, en promedio 14 ± 6 cigarrillos/día (rango 8 a 20). Presentan actualmente disnea de esfuerzo dos pacientes al subir en promedio 1.5 pisos o al caminar 100 m planos. Enfermedades concomitantes: hipertensión arterial sistémica 2, hiperlipidemia 1,² diabetes mellitus no insulinodependiente 2, infarto del miocardio inferior

1, neoplasia 1, TIA 1,² hiperuricemia 1, enfermedad ácido péptica gástrica 3, osteoartrosis y osteoporosis 1. Se pueden catalogar como sanos a 3 pacientes. Tienen un índice de Karnofsky 90.5 ± 10.9 puntos (rango 65-100).

Utilizan otros fármacos: diurético 1, hipoglicemante oral 1, hipocolesterolemiantes 1, antiagregantes plaquetarios 2, inhibidor de la xantina oxidasa 1, antiácidos 2, procinético y fibra 1, calcio 1, antidepresivos 2. No toman medicamentos 2.

El cuadro I muestra los valores máximos de la espirometría y de la prueba de la DL_{co} . Como se aprecia no hubo valores extremos de obstrucción de la vía aérea ni de patrón restrictivo. El valor inferior de 0.7 para la relación VEF1/CVF es el punto de corte admisible para los pacientes incluidos en estudios similares previos. En seis de los pacientes estudiados la DL_{co} se encontró disminuida con un valor medio de $71.0 \pm 7.6\%$ (rango 62-79). El valor medio global de la DL_{co} fue de $79 \pm 12\%$ (rango 62-103). Se considera disminuida una $DL_{co} < 80\%$.

La Hb promedio fue normal: 16.2 ± 1.4 g/L (rango 12.6-17.6). De ellos, tres pacientes se encontraron hipoxémicos al aire ambiente ($PaO_2 < 60$ mmHg) y sólo dos estaban con saturación arterial de O_2 baja (< 90%), ninguno se encontró hipercápneo (cuadro II).

Al analizar los resultados del ecocardiograma, encontramos que ocho pacientes presentaban dilatación del ventrículo derecho (en cinco el diámetro diastólico del ventrículo derecho (DDVD) > 24 mm,

Cuadro I. Resultado de la espirometría.

Paciente	FVC	%	FEV1	%	FEV1/FVC	FEF 25-75	%	DL_{co}	%	DL_{co} corr	%
1	2.44	80	1.7	73	0.7	1.27	66	20.5	85	17.32	69
2	2.81	69	2.45	76	0.87	4.19	135	33.8	105	21.8	65
3	4.62	104	3.66	103	0.79	3.48	100	31.9	97	27.83	79
4	2.8	59	2.36	63	0.84	3.28	89	35	101	28.88	84
5	2.22	68	2.01	74	0.91	3.60	118	20	77	16.76	62
6	3.4	89	2.92	91	0.86	3.6	102	39.9	103	37.75	103
7	3.87	73	3.68	82	0.95	6.22	130	45.1	78	40.44	78
8	3.16	82	2.61	82	0.83	2.71	81	34.0	84	30.28	84
9	3.48	103	3.1	108	0.89	6.59	134	29.4	91	25.28	91
10	4.71	82	3.95	85	0.84	4.36	95	39.41	91	32.74	77
DE	3.4	81	2.8	84	0.85	3.7	103	32.8	103	28.6	79
Max	0.8	15	0.8	14	0.07	1.4	28	8.5	18	8.1	12
Min	4.7	104	4.0	108	0.95	6.2	135	45.1	137	40.4	103
	2.2	59	1.7	63	0.7	1.0	46	20	77	16.8	62

Cuadro II. Resultados de la gasometría arterial.

Paciente	pH	PaO ₂	PaCO ₂	HCO ₃	EB	SaO ₂	Hb
1	7.54	56	33	28.2	5.5	93	16.3
2	7.37	58	34	21	4.6	88	16
3	7.39	68	36	21.9	-2.5	93	15
4	7.47	52	41	29.8	5.7	89	17.6
5	7.42	60	35	22.8	-1.4	92	16.6
6	7.42	68	31	20.7	-3.1	94	12.6
7	7.40	74	35.32	29.9	-4.2	95	17.3
8	7.39	63	31	20	1	93	14.3
9	7.54	65	36	30.9	8	95	15.6
10	7.43	63	35	23.3	-0.7	93	17
DE	0.06	6.5	3.0	4.2	4.3	2.3	1.4
Max	7.54	74	41	30.9	8.0	95	17.6
Min	7.37	52	31	19.9	-4.2	88	12.6

Cuadro III. Resultados del ecocardiograma.

Paciente	DDVD	DLVD	PF	Mov. Septal	Contractilidad VD-V1	FE
1	28.5	nv		plano	normal	54
2	24	30		plano	hipoc. inferior	50
3	24	nv		normal	normal	71
4	25	32		normal	normal	70
5	25	31		normal	normal	65
6	15	36		normal	normal	70
7	27	35		normal	normal	57
8	24	35		normal	normal	70
9	27	35		normal	normal	68
10	16	40	+	normal	normal	67
DE	35.0	34.5	1			64
Max	4.5	2.9				8
Min	2.85	40				71
	15	30				50

Simbología: DDVD= diámetro diastólico del ventrículo derecho, DLVD= diámetro longitudinal del ventrículo derecho, PF= punto de flexión; Mov. Septal= movimiento septal; Hipoc= hipocinesia, FE= fracción de eyección.

con un promedio de 23.5 ± 4.5 mm rango 15-28.5). Otros tres se encontraron en el límite superior de la normal. En los ocho pacientes en que se pudo determinar, siete tenían aumento del eje longitudinal del ventrículo derecho (> 30 mm) con un promedio de 34.5 ± 2.9 mm (rango 30-40). En un paciente se observó «punto de flexión». Se encontró alteración de la movilidad del septum interventricular en dos

pacientes (aplanamiento). No se apreciaron valvulopatías significativas y la FE fue del $64 \pm 8\%$ (rango 50-71), con una alteración de la contractilidad del ventrículo izquierdo en sólo un paciente y mínimo derrame pleural en otro (*cuadro III*).

Los resultados de la prueba de esfuerzo se expresan en el *cuadro IV*. A todos los pacientes se les realizó una prueba de esfuerzo máxima (nueve en

banda y uno mediante MIBI con dipiridamol). Todos fueron negativos para isquemia miocárdica, aunque con protocolos diferentes. Como se aprecia, la capacidad funcional fue buena en la mitad de los casos y regular en la otra. El ECG de base fue normal en nueve pacientes y mostraba necrosis en cara inferior en uno (en él se descarto isquemia residual por MIBI con dipiridamol). Durante la prueba no se presentaron arritmias clínicamente importantes.

Los resultados remarcan la presencia de una DL_{CO} disminuida a largo plazo en los pacientes con antecedentes de TEP demostrada por centelleografía pulmonar de alta probabilidad, todo ello en ausencia de enfermedades pulmonares o cardiovasculares que pudieran interferir con el análisis de los resultados.

El valor calculado del volumen capilar pulmonar (V_c) fue de $32.9 \pm 5.4 \text{ mL/m}^2$ de superficie corporal (rango 26-43).

Al comparar los grupos 1 y 2 encontramos en el grupo 1 una distribución que no tiende a la normal, expresada por un coeficiente de variación $> 15\%$ (17%), por lo que se aplica una suma de rangos de Wilcoxon y una prueba de U de Mann-Whitney. Encontramos una $U = 9$, con $\mu = 12$, $\sigma = 1.7$ y $Z = 1.76$, que demuestra que en nuestra serie no existe diferencia estadística.

DISCUSIÓN

La TEP como manifestación más peligrosa del TEV, es un padecimiento frecuente aunque no ex-

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

Se sabe que para el seguimiento a largo plazo, no tienen adecuada sensibilidad los estudios clásicos de centelleografía pulmonar V/Q y la angiografía arterial pulmonar puesto que subestiman la afectación de la microvasculatura más allá de las arterias subsegmentarias. Es por ello que hasta el momento se considera como «estándar de oro» el estudio de la DL_{CO} y su derivado, volumen capilar pulmonar, que se encuentra contraído a causa de la disminución del área de sección transversal de los vasos pulmonares. La capacidad de difusión depende de la superficie disponible para el intercambio gaseoso, espesor de la membrana y propiedades de difusión de la membrana y del gas en particular. El pulmón humano sano tiene una superficie de la barrera hemato-gaseosa (BHG) de 50 a 100 m^2 y un espesor de 0.5 μ , aunque esto no puede medirse directamente *in vivo*.

Así, la cantidad de gas difundida a través de una lámina de tejido es directamente proporcional a la superficie (S), a una constante de difusión (D) y a la diferencia de presión parcial (P₁-P₂) del gas a am-

Cuadro IV. Resultados de la prueba de esfuerzo.

Paciente	Protocolo	Máxima	Isquemia	DP	RP	CF	ARR
1	Sheffield	S	N	2.9	Normal	Regular	
2	MIBI DIPI	S	N	2.5			
3	Bruce	S	N	5.3	Hipertensiva	Buena	
4	Sheffield	S	N	2	Normal	Regular	
5	Bruce	S	N	5.9	Normal	Buena	
6	Bruce	S	N	2.1	Normal	Buena	FA
7	Bruce	S	N	5.4	Normal	Buena	
8	Bruce	S	N	5.4	Normal	Buena	
9	Bruce	S	N	3.7	Regular	Regular	
10	Bruce	S	N		Normal	Regular	
				4.1			
DE				1.6			
Max				5.9			
Min				2.0			

bos lados de la lámina e inversamente proporcional al espesor (E) de la lámina:

$$V_{\text{gas}} \propto S \cdot D \cdot (P_1 - P_2)/E \quad (1)$$

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

$$D \propto \text{sol} / \sqrt{\text{p.m.}} \quad (2)$$

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

Por ello se considera al CO ideal para el estudio de la DL_{CO} . Al analizar la DL_{CO} específicamente y no poder medir directamente los componentes S, D y E, la fórmula 1 se reemplaza por:

$$V_{\text{CO}} = DL \cdot (P_1 - P_2) \quad (3)$$

donde $DL = S \cdot D / E$, y se despeja como

$$DL = V_{\text{CO}} / (P_1 - P_2) \quad (4)$$

donde P_1 es la presión parcial alveolar ($P_A\text{CO}$) y P_2 es la presión parcial en la sangre capilar (PaCO). En condiciones habituales P_2 es despreciable y por lo tanto

$$DL_{\text{CO}} = V_{\text{CO}} / P_A\text{CO} \quad (5)$$

que se expresa en mL/min/mmHg, con un valor normal aproximado de 25 mL/min/mmHg en reposo y de dos a tres veces más durante el ejercicio. Se puede determinar por el método de estado constante y por el método de la respiración única, que es el utilizado en nuestro laboratorio de Fisiología Cardiopulmonar.

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

$$DL_{\text{CO}} = DM + \theta VC \quad (6)$$

donde DM es la difusión a través de la membrana (BHG, incluido membrana y citoplasma del eritrocito), θ es la rapidez de reacción con la Hb (mL/min de

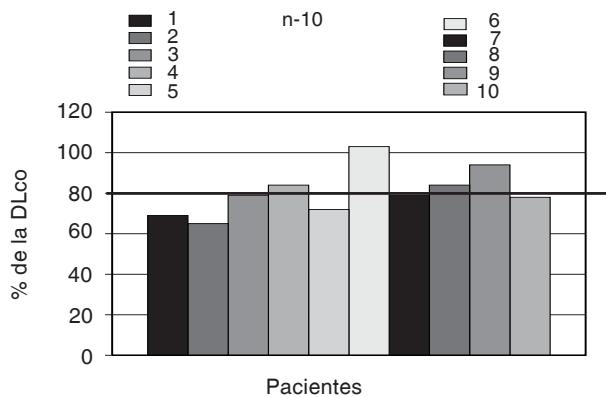


Figura 5. Capacidad de difusión.

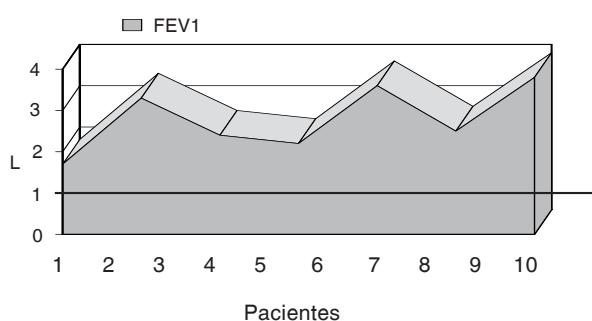
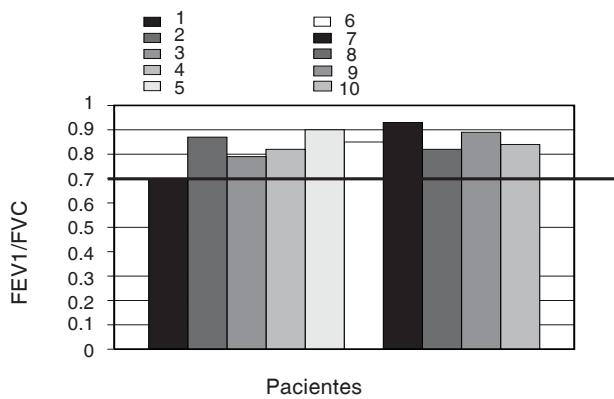
CO que se combinan con 1 mL de sangre por cada mmHg de presión parcial ($P_A\text{CO}$) y Vc el volumen sanguíneo capilar pulmonar. En la práctica, en sujetos sanos el componente membranoso (DM) \cong componente sanguíneo ($\theta \cdot Vc$).⁸ De esta manera,

$$DL_{\text{CO}} = 2 \theta \cdot Vc \quad (7) \quad \text{y} \quad Vc = DL_{\text{CO}} / 2 \theta \quad (8)$$

De acuerdo a la fórmula 6, toda disminución del componente membranoso (DM) ocasionará disminución de la DL_{CO} (neumoconiosis, sarcoidosis, vasculitis granulomatosas, FPI, neumopatías en las collagenosis, amiloidosis, linfangioleiomomatosis, algunas enfermedades hereditarias, enfermedad injerto contra huésped en el TMO, síndrome hepato-pulmonar, neumopatías por humo y gases, por medicamentos, por radiación, síndrome de Mendelson y secuelas del SIRPA y en los síndromes de hemorragia pulmonar no en fase hemorrágica).

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

En la TEP, esto ocurre por dos mecanismos diferentes: en la fase aguda de TEP masiva, por redistribución del flujo de las áreas obstruidas a las no obstruidas lo que crea 1) unidades de espacio muerto que no intervienen en el intercambio gaseoso (Vc disminuido), 2) hiperflujo, extravasación plasmática, edema intersticial (disminución de la DM), y 3) hiperflujo, disminución del tiempo de tránsito.

**Figura 6.** Volumen espirado forzado en un segundo.**Figura 7.** Relación FEV1/FVC.

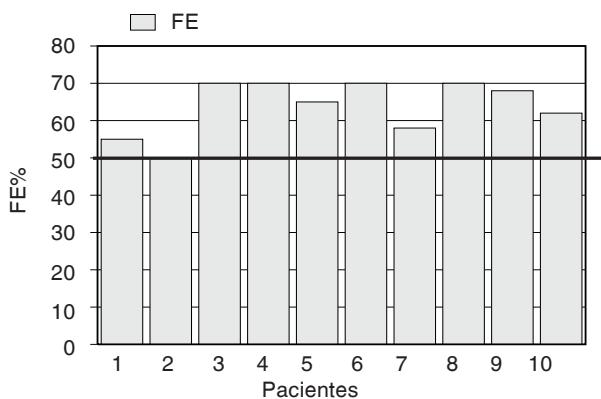
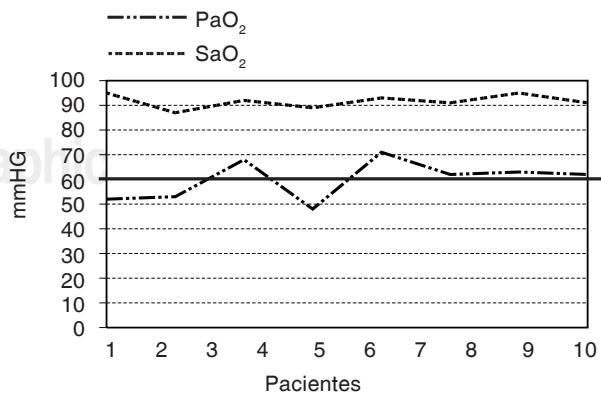
sito (contacto alvéolo-capilar) de 3/4 de segundo a 1/13 de segundo (disminución de 0) y por todo ello de DL_{CO} disminuida. En la fase crónica la disminución global del volumen circulante a través de los pulmones también determina igual efecto de disminución de la DL_{CO} .¹¹

Nuestro estudio demuestra que estas alteraciones de la DL_{CO} no se restringen al primer año de evolución después de un evento demostrado de TEP (*figura 5*), sino que éstas persisten por mucho más tiempo, ya que su frecuencia es mucho mayor en comparación con otros grupos de población sin antecedentes de TEP. Esto hace pensar que en la población general sana, esta frecuencia es todavía menor. Se descartó la anemia como factor contribuyente (la Hb fue de $16.2 \pm 1.4 \text{ g/L}$)

Nuestro estudio excluyó a los pacientes con relaciones de $\text{VEF1/CVF} < 0.7$, o con $\text{VEF1} < 1 \text{ L}$ (*figuras 6 y 7*), así como aquellos con $\text{FE} < 50\%$ o con

prueba de esfuerzo positiva para isquemia (*figura 8* y *cuadro 4*), con lo cual se descartaron a aquellos pacientes con otras causas que pudiesen sesgar la interpretación de los resultados de la DL_{CO} . Aún así se sabe que los pacientes con historia de TEP hasta en un 20% pueden tener defectos restrictivos leves a moderados, por cicatrización de áreas de infarto o atelectasía, como resultado de procesos intersticiales. También pueden presentar un patrón de obstrucción leve como resultado de hiperemia de la mucosa bronquial relacionada con la circulación colateral de las arterias bronquiales, que suelen desarrollar estos pacientes.⁷ Pero todo esto es desproporcionado con la alteración del intercambio gaseoso y sintomatología de estos pacientes.⁷

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

**Figura 8.** Fracción de eyección del VI.**Figura 9.** PaO_2 y saturación arterial de O_2 al aire ambiente.

saturación arterial baja (*figura 9*); dilatación del ventrículo derecho concordante con el aumento del diámetro diastólico del VD más allá de su límite superior de 24 mm (*figura 10*) o presencia del punto de flexión (*figura 11*); lo cual en ausencia de otras patologías que lo expliquen directamente, nos hablan probablemente de alteraciones a largo plazo, consecuentes al evento de TEP que estos pacientes padecieron en el pasado.

Es importante mencionar que de los pocos estudios de DL_{CO} en TEP, no todos han encontrado diferencias significativas en estos pacientes a largo plazo.⁹

Finalmente, un punto sumamente interesante, es el que resulta del análisis de la evolución de los pacientes del estudio de Sharma en pacientes con TEP seguidos a un año con prueba de DL_{CO} , en el cual al no mejorar los parámetros de DL_{CO} ni de Vc en los pacientes que originalmente fueron tratados sólo con heparina (en comparación con los tratados con trombolíticos), se concluía inicialmente que esto era producto de una resolución incompleta del o los trombos a nivel de la vasculatura pulmonar. La duda surgía sobre el papel que pudo haber jugado la lisis por trombólisis de trombos periféricos (en miembros pélvicos por ejemplo) en la prevención de TEP recurrente o de repetición durante ese año, y que este punto fuera relevante para explicar la ausencia de mejoría de los valores determinados, puesto que podían producirse nuevos émbolos.

Se ha mostrado que la disminución de la DL_{CO} es mayor luego de TEP recurrente y crónica no resuelta ($= -31\%$) que con TEP masiva, aun aquella que produce choque cardiogénico ($= -15\%$).¹²

Este punto parece esclarecerse en nuestro estudio al analizar los pacientes que recibieron la colocación de un filtro de Greenfield. En ellos, con un margen razonable se puede descartar la reembolización como causa de la ausencia de mejoría en la determinación de la DL_{CO} , aunque desconocemos el grado de formación de vasos colaterales que con el tiempo pudieran haberse formado en estos pacientes. Esto contribuye a sustentar que es la resolución primaria incompleta de los coágulos a nivel de la vasculatura pulmonar, la causa principal de persistencia del Vc y de la DL_{CO} disminuidos. Por supuesto que se requiere de un mayor número de pacientes para demostrar que esta aseveración es válida.

Por las características de nuestro estudio, la determinación del Vc fue hecha con los valores de la DL_{CO} -corr obtenidos a una sola FIO_2 (aire ambiente). Esta es una limitación del estudio; sin embargo, este valor es dependiente directo de la DL_{CO} medida y no invalida los resultados.

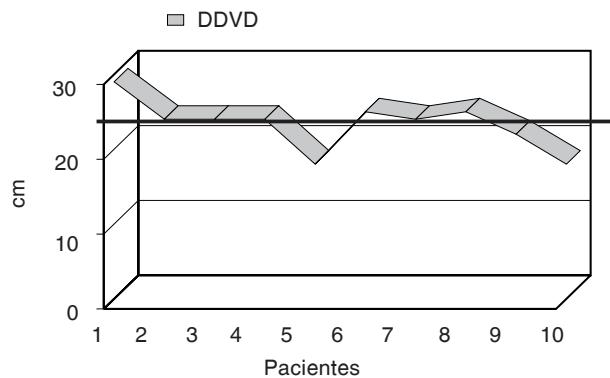


Figura 10. Diámetro diastólico del ventrículo derecho.

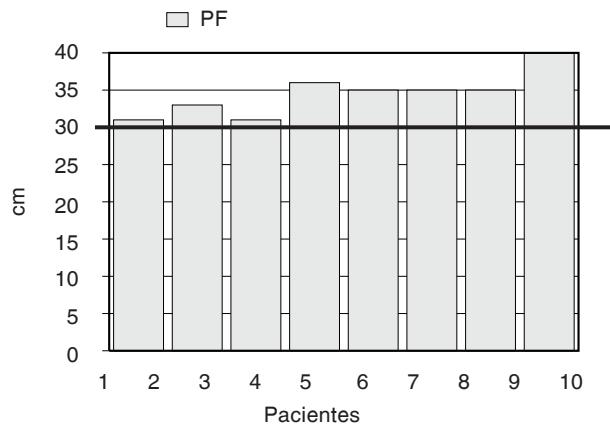


Figura 11. Diámetro longitudinal del ventrículo derecho.

Es importante recalcar que existe un sesgo en la obtención de los pacientes pues, muchos han fallecido y es lógico pensar que ellos corresponden a los de mayor edad y con función más deteriorada. Por otra parte los pacientes no se incluyeron debido a que no se pudo realizar correctamente la prueba de la DL_{CO} , y su estado funcional era malo. Esto nos hace concluir que nuestra muestra estudiada consta en promedio, de pacientes más jóvenes y en mejor estado funcional. Aún así, los resultados son demostrativos de las secuelas de la TEP.

CONCLUSIONES

La DL_{CO} permanece significativamente baja a más de un año posterior al evento en pacientes con TEP demostrada, tratados sólo con heparina, que no recibieron trombolíticos. Probablemente depende de

la lisis primaria incompleta del trombo a nivel de la vasculatura pulmonar y no parece influenciarse por reembolización la cual en nuestro estudio estaba razonablemente prevenida en los pacientes con filtro de Greenfield.

BIBLIOGRAFÍA

1. Anderson FA, Wheeler HB. Venous thromboembolism. Risk factors and prophylaxis. *Clin Chest Med* 1995;16:235-51.
2. Giuntini C et al. Epidemiology. *Chest* 1995;107:3s-9s.
3. Agnelli G. Anticoagulation in the prevention and treatment of pulmonary embolism. *Chest* 1995;107:39s-44s.
4. Sasahara AA et al. The Urokinase Pulmonary Embolism Trial. A National Cooperative Study. *Circulation* 1973;47&48:Suppl 2:II-I-II-108.
5. Sharma GVRK et al. Drug therapy. *N Engl J Med* 1982;306:1268-76.
6. Sharma GVRK, Burleson VA, Sasahara AA. Effect of thrombolytic therapy on pulmonary-capillary blood volume in patients with pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1980;303:842-5.
7. Fedullo PF et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 1995;16:353-74.
8. West JB. *Fisiología respiratoria*. 3a. Ed. Buenos Aires: Panamericana; 1994.
9. Romano AM et al. Respiratory function in precapillary pulmonary hypertension. *Monaldi Arch Chest Dis* 1993;48:201-4.
10. Zen A et al. A case of adult Still's disease with pulmonary hypertension. *Ryumachi* 1990; 30: 45-52.
11. West JB. *Fisiología pulmonar*. 4a. Ed. Buenos Aires: Panamericana 1994.
12. Kux A et al Hemodynamics and differentiated CO transfer following fulminant lung embolism and pulmonary artery embolectomy and following recurrent lung embolism. *Med Klin* 1990;85:366-70.

Dirección para correspondencia:
Dr. Julio Antonio Osorio Bonilla
Departamento de Medicina Crítica
«Dr. Mario Shapiro», Hospital ABC
México, D.F. México
Tel. 230-80-00