

1/252/95
Original

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA

ESTUDIO COMPARATIVO DE LA PRUEBA AEROSOL ^{99m}Tc -DTPA
Y LA PRUEBA DE DIFUSION AL MONOXIDO DE CARBONO
COMO METODOS DIAGNOSTICOS DEL DAÑO EPITELIAL ALVEOLAR
EN PACIENTES CON ENFERMEDAD PULMONAR

SEPTIEMBRE DE 1993 A JUNIO DE 1995

EDGARD JAVIER RODRIGUEZ FERRO, M.D.

HECTOR JOSE NAVARRO R., M.D.

COORDINADOR: DR. ANDRES CHAVES

SANTA FE DE BOGOTA, AGOSTO DE 1995

*INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA*

*ESTUDIO COMPARATIVO DE LA PRUEBA AEROSOL ^{99m}Tc -DTPA
Y LA PRUEBA DE DIFUSION AL MONOXIDO DE CARBONO
COMO METODOS DIAGNOSTICOS DEL DAÑO EPITELIAL ALVEOLAR
EN PACIENTES CON ENFERMEDAD PULMONAR*

SEPTIEMBRE DE 1993 A JUNIO DE 1995

EDGARD JAVIER RODRIGUEZ FERRO, M.D.

HECTOR JOSE NAVARRO R., M.D.

COORDINADOR: DR. ANDRES CHAVES

SANTA FE DE BOGOTA, AGOSTO DE 1995

TABLA DE CONTENIDO

	Pág
1. JUSTIFICACION	1
2. PROPOSITOS	3
2.1 HIPOTESIS	3
2.2 OBJETIVOS	3
3. MARCO TEORICO	4
4. MATERIALES Y METODOS	11
5. RESULTADOS	16
6. DISCUSION Y CONCLUSIONES	24
BIBLIOGRAFIA	26

ESTUDIO COMPARATIVO DE LA PRUEBA AEROSOL ^{99m}Tc -DTPA Y LA PRUEBA DE DIFUSION AL MONOXIDO DE CARBONO (DL_{CO}) COMO METODOS DIAGNOSTICOS DEL DAÑO EPITELIAL ALVEOLAR EN PACIENTES CON ENFERMEDAD PULMONAR

Edgard Javier Rodríguez¹, MD y Héctor José Navarro², MD

Servicio de Medicina Nuclear y de Medicina Interna del Instituto Nacional de Cancerología (INC), Santa Fe de Bogotá (Colombia).

Septiembre de 1993 - Junio de 1995

1. JUSTIFICACION

El uso de los radioaerosoles, entre ellos el ^{99m}Tc -DTPA, ha sido aplicado en la evaluación de la integridad de la membrana alvéolo-capilar en una gran variedad de enfermedades pulmonares, incluyendo el asma bronquial,¹ la fibrosis pulmonar de diversa etiología,²⁻⁴ las neumoconiosis,⁵ la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC),⁶ el Síndrome de Dificultad Respiratoria del Adulto (SDRA),⁶⁻⁷ la Esclerosis Sistémica Progresiva (ESP) y su compromiso pulmonar,⁸⁻⁹ la toxicidad pulmonar por amiodarona¹⁰ y la injuria pulmonar inducida por la radioterapia,¹¹⁻¹² entre otras.

Los estudios de ventilación pulmonar con ^{99m}Tc -DTPA con el objeto de determinar la integridad del epitelio alveolar, constituyen una novedad en el país y en el INC. Consideramos importante comparar los hallazgos de este método en nuestro medio y en nuestros pacientes (INC), ya que se desea contar con una prueba sensible en la detección incipiente del daño de la membrana alvéolo-capilar.

¹ Residente de 3º año de Medicina Nuclear, Instituto Nacional de Cancerología-Pontificia Universidad Javeriana.

² Residente de 3º año de Medicina Interna, Instituto Nacional de Cancerología-Pontificia Universidad Javeriana.

Existe un número de nuestros pacientes aún no determinado, que presentan cambios en la membrana alvéolo-capilar secundarios a quimioterapia y radioterapia. El contar con un examen de esta naturaleza nos permitiría poder ofrecerles una mejor calidad de vida. Por otra parte, es un examen sencillo y no conlleva sobrecostos.

Además se presenta para cumplir con el requisito de trabajo de certificación para el grado de ambos autores.

2. PROPOSITOS

2.1 HIPOTESIS

Consideramos que la prueba aerosol ^{99m}Tc -DTPA es mas sensible en determinar daño del epitelio alveolar que la DL_{CO} .

2.2 OBJETIVOS

1. Validar en nuestro medio la prueba de permeabilidad del epitelio alveolar con el radioaerosol ^{99m}Tc -DTPA, en un grupo de pacientes del INC, con patologia pulmonar diversa que incluya enfermedades intersticiales del pulmón, fibrosis pulmonar de cualquier etiología, fumadores asintomáticos y EPOC.

2. Comparar el indice de permeabilidad del epitelio alveolar medido con el radioaerosol ^{99m}Tc -DTPA y la prueba de difusión al monóxido de carbono (DL_{CO}), determinando la concordancia de ambas pruebas.

3. Evaluar en conjunto, los resultados obtenidos con las dos pruebas mencionadas en el numeral anterior; con la clínica de la enfermedad, la curva flujo-volumen, los volúmenes pulmonares, los Rx de Tórax y los gases arteriales.

4. Familiarizarnos con el uso de este tipo de exámenes en el estudio de la patologia pulmonar.

5. Determinar si un método simplicado de medicina nuclear para medir la integridad de la membrana alvéolo-capilar, como es el de acortar el tiempo de adquisición de 60 minutos a 12-15 minutos ofrece resultados similares a los informados en la literatura.

3. MARCO TEORICO

3.1 AEROSOL ^{99m}Tc -DTPA

3.1.1 Aspectos Físicos y Fármaco-Cinéticos:

El DTPA es un agente lipofóbico (hidrofilico) de bajo peso molecular (393 daltons) que penetra con gran dificultad las uniones estrechas del epitelio alveolar cuando este se encuentra intacto.¹³ El complejo ^{99m}Tc -DTPA tiene un peso molecular aproximado de 490 daltons y su difusión en la superficie epitelial pulmonar es similar a la del DTPA.^{13,14}

La depuración pulmonar de los aerosoles lipofóbicos de bajo peso molecular, desde la capa líquida del epitelio alveolar hacia la circulación pulmonar, en términos de $t_{1/2}$, es directamente proporcional al peso molecular del mismo. En individuos sanos no fumadores se depura lentamente con un tiempo medio ($t_{1/2}$) que oscila entre un rango de 50-70 minutos.¹³

Inicialmente se consideró que la tasa de remoción del ^{99m}Tc -DTPA debía estar retardada en las enfermedades que engrosaban la membrana alvéolo-capilar. Sin embargo, los estudios practicados en pacientes con fibrosis pulmonar de diversa etiología, indicaron lo contrario.¹⁵ La tasa de remoción resultó ser rápida en ellos. La depuración de este compuesto depende de su paso lento a través de las uniones intercelulares epiteliales en el alvéolo y las vías aéreas distales, de su paso por el endotelio de los capilares pulmonares, de su peso molecular y del efecto de la carga eléctrica de la membrana.¹³⁻¹⁵

Esto condujo a la hipótesis de que la mayor limitante para la difusión de este radioaerosol se encuentra a nivel del epitelio alveolar, el cual es unas 10 veces menos permeable que el endotelio.^{6,15} Experimentos realizados en pulmones de cordero han demostrado que el ^{99m}Tc -DTPA inhalado es normalmente depurado hacia la circulación sanguínea.¹⁵ El ^{99m}Tc -DTPA inhalado aparece en los linfáticos pulmonares durante el primer minuto, pero solamente 1-2% de la cantidad inhalada es removida a través de esta vía en el pulmón normal.¹⁴ En el pulmón con daño epitelial alveolar, la cantidad de ^{99m}Tc -DTPA removida por los linfáticos se incrementa aunque esta permanece por debajo del 1-2% del total de la depuración.¹⁵ Es improbable que el drenaje linfático juegue algún papel en la depuración de este tipo de solutos

de bajo peso molecular, ya que ellos difunden fácilmente a través de las paredes de los linfáticos equilibrándose con la sangre.¹⁶

El aerosol ^{99m}Tc -DTPA atraviesa las uniones estrechas del endotelio y una vez en los capilares pulmonares es removido rápidamente por la circulación para ser eliminado por los riñones,^{15,17} de tal suerte que los niveles sanguíneos del radiotrazador permanecen bajos.¹⁵ Se deduce de lo anterior que la depuración del aerosol ^{99m}Tc -DTPA desde los pulmones está influenciada por el flujo sanguíneo pulmonar. Ha sido demostrado en animales de experimentación que la oclusión de una de las dos arterias pulmonares reduce la depuración a la mitad en el lado obstruido sin aumentarse en el lado no obstruido.¹⁸ Esto ocurre debido a que el ^{99m}Tc -DTPA atraviesa la membrana alvéolo-capilar lentamente cuando ésta se encuentra intacta y además porque la remoción de los solutos hidrofílicos (lipofóbicos) de bajo peso molecular está limitada por la difusión y no por el flujo sanguíneo.^{13,14}

También ha sido demostrado que la obstrucción de la circulación bronquial no altera la tasa de depuración del aerosol ^{99m}Tc -DTPA desde el epitelio alveolar hacia la corriente sanguínea.^{14,18}

Por otra parte, el transporte mucociliar tampoco afecta la depuración de este compuesto, siempre y cuando sea distribuido en la vía aérea distal.^{1,16} A pesar de todo esto, el mecanismo exacto de como el ^{99m}Tc -DTPA es removido de los alvéolos aún es desconocido.

Cuando hay daño de la membrana alvéolo-capilar, sin importar su causa, la permeabilidad al ^{99m}Tc -DTPA aumenta^{6,7,13-15} lo que explica el acortamiento en el $t_{1/2}$, o el aumento en la constante (k) de depuración. Existen varios estudios que expresan la forma de remoción de este radioaerosol de los pulmones por medio de una constante (k), la cual ha sido calculada en individuos sanos no fumadores en posición decúbito supino, en 1.3 ± 0.2 % por minuto.¹³⁻¹⁵

3.1.2 Experiencia Clínica con el Aerosol ^{99m}Tc -DTPA:

El valor de esta prueba radica en su sensibilidad para detectar cambios tempranos de la enfermedad alveolar.¹⁹

En un amplio espectro de enfermedades del intersticio pulmonar, el $t_{1/2}$ disminuye en promedio un 50% cuando se compara con individuos normales,^{1,19,20} y la k de depuración se incrementa desde 2 hasta 3.6 ± 0.8 % por minuto en fumadores asintomáticos¹³⁻¹⁵ y hasta 5.2 ± 0.9 % por minuto en los pacientes con SDRA.^{6,7,13-15}

El $t_{1/2}$ en los pacientes con ESP se ha encontrado en 43.7 ± 23.8 minutos comparado con el $t_{1/2}$ de los voluntarios normales de 76.8 ± 8.7 minutos⁸ sugiriendo que las lesiones pulmonares intersticiales de la ESP se acompañan de daño del epitelio alveolar.^{8,9} Se ha planteado

que la depuración del aerosol ^{99m}Tc -DTPA de los pulmones puede ser un predictor precoz de los cambios intersticiales,^{8,9} anticipándose incluso a la Tomografía Computada del Tórax y a la DL_{CO} .^{9,10}

La prueba también puede servir para diferenciar aquellos pacientes con neumonitis por amiodarona de aquellos con terapia a largo término pero sin toxicidad pulmonar. Se ha encontrado que el $t_{1/2}$ de los pacientes con neumonitis está significativamente acortado (27 ± 4 minutos) a diferencia del obtenido en voluntarios normales (65 ± 14 min) y de aquellos con tratamiento prolongado sin falla cardíaca y sin neumonitis (55 ± 16 min). Los resultados de este estudio ponen de manifiesto que la neumonitis por amiodarona altera la permeabilidad de la membrana alvéolo-capilar a las moléculas hidrofílicas.¹⁰

En los pacientes sometidos a radioterapia del tórax se ha encontrado que el valor de k es significativamente mayor en el lado irradiado¹¹ y que el $t_{1/2}$ disminuye con anterioridad a las manifestaciones clínicas de la neumonitis por radiación.¹² El punto máximo de disminución del $t_{1/2}$ coincidió con las manifestaciones clínicas de neumonitis por radioterapia, retornando hacia los valores basales en los pacientes que respondieron a la corticoterapia.¹² Esto nos da una base sólida para utilizar el aerosol ^{99m}Tc -DTPA como un índice de respuesta al tratamiento o empeoramiento de la injuria pulmonar.

También ha sido usado para cuantificar posibles cambios subclínicos en individuos expuestos al asbesto sin evidencia radiológica o funcional de asbestosis, encontrando además, que se correlaciona con la duración de la exposición al asbesto y la actividad inflamatoria en el lavado broncoalveolar.¹³

En las enfermedades intersticiales del pulmón se afectan por igual el parénquima respiratorio y el vascular, lo que explicaría en parte el aumento en la tasa de depuración del aerosol ^{99m}Tc -DTPA.⁶ Por lo tanto, a pesar de que la mayor parte del ^{99m}Tc -DTPA es removido a través del endotelio, en las enfermedades intersticiales al estar afectados ambos parénquimas por igual, es válido utilizar este aerosol para medir la integridad del epitelio alveolar.^{6,13,15,21}

La sensibilidad del radioaerosol ^{99m}Tc -DTPA para detectar daño pulmonar, así sea este de grado muy leve, ha sido demostrada en varios estudios, que van desde la ESP,^{8,9,13} Neumonitis de Hipersensibilidad,¹⁴ SDRS,^{6,7} Radiotoxicidad,^{11,12} y Neumonía por *Pneumocystis*.^{13,15,22}

En la publicación del NHLBI Workshop Summary de Abril de 1990,¹⁵ fue opinión de todos los integrantes de que la prueba posee una alta sensibilidad y puede ser de valor en certificar la ausencia de injuria del epitelio pulmonar.

3.1.3 Variables Independientes que Alteran la Prueba:

Hay varios factores que pueden alterar los resultados del examen con el aerosol ^{99m}Tc -DTPA, independientemente de la patología pulmonar subyacente, como por ejemplo el simple hecho de fumar;^{7,13-15,21} el aumento en los volúmenes pulmonares;^{7,13,15} la utilización de presión positiva al final de la espiración (PEEP), a consecuencia del aumento en el volumen alveolar;^{14,15} la estabilidad del radioaerosol;^{14,15} y la intensidad con que se realiza la inspiración.¹⁴

Todos estos factores deben controlarse para asegurar la reproducibilidad de la prueba.^{14,15} Es importante entonces que todos los pacientes sean ventilados de la misma manera cuando se está administrando el radioaerosol. Ella debe realizarse a volumen corriente, para garantizar que la distribución del ^{99m}Tc -DTPA en las vías respiratorias se haga preferencialmente en alvéolos y bronquiolos respiratorios.¹⁴ El ^{99m}Tc -DTPA debe nebulizarse lo más rápido posible después de que se ha marcado el DTPA con el ^{99m}Tc para evitar que la molécula se deslice;^{14,15} y en lo posible los pacientes no deben ser fumadores. Además, la forma de entregar el aerosol ^{99m}Tc -DTPA debe permitir que el diámetro de las partículas nebulizadas sea siempre inferior a 2 micras, con el objeto de que estas se distribuyan en los alvéolos y vías aéreas distales. Los nebulizadores actualmente disponibles en el comercio entregan partículas que en promedio tienen 0.8 micras de diámetro.

Por otro lado, también se ha demostrado que los resultados del examen mejoran rápidamente cuando el factor modificante se suprime. Por ejemplo, los fumadores asintomáticos tienden hacia la normalidad, aunque no lo logran, en un tiempo tan corto como siete días después de haber suspendido el cigarrillo.²² En un estudio practicado por la Dra. Minty, los valores de la depuración pulmonar del aerosol ^{99m}Tc -DTPA retornaron a los niveles basales, al segundo día de haber suspendido el cigarrillo.²³ Otros han llegado a calcular la tasa de recuperación después de haber dejado de fumar, en 0.44%/min/día, hasta el día 14.²⁴ Se desconoce si dejar de fumar durante más tiempo hace regresar los valores de la prueba de permeabilidad epitelial alveolar con ^{99m}Tc -DTPA a los valores de los pacientes sanos no fumadores.

3.2 DIFUSION AL MONOXIDO DE CARBONO (DL_{CO})

El método de difusión para el monóxido de carbono (CO) fue introducido por Krogh a principios de este siglo. En aquella época no se sabía si el transporte del gas hacia la red capilar pulmonar ocurría por secreción activa o difusión.^{25,26} A mediados del siglo fue modificado por Forster y Ogilvie, quienes establecieron el método de respiración única (Single-Breath) para obtener información sobre la cantidad

de capilares funcionantes en contacto con alvéolos ventilados y de esta manera poder determinar cierto tipo de enfermedad pulmonar parenquimatosa y vascular.²⁷

Se ha escogido al CO para realizar esta prueba debido a que tiene gran afinidad por la hemoglobina (210 veces mas que la del O₂) lo que hace que no se concentre en el plasma y por lo tanto su presión capilar pulmonar equivalga a cero.^{25,27}

La capacidad de difusión pulmonar ha sido definida como la velocidad a la cual un gas entre a la sangre de acuerdo a la presión parcial que lleva. De tal forma, que representa la presión parcial entre los alvéolos y los capilares pulmonares:

$$DL_{CO} = V_{CO} / (P_A CO - P_C CO)$$

donde V_{CO} es la toma de CO en ml CO STPD x mto.

$P_A CO$ = presión alveolar promedio de CO

$P_C CO$ = presión capilar promedio de CO

Si se asume que el cambio en la $P_C CO$ es despreciable debido a la gran afinidad del CO por la hemoglobina, la $P_C CO$ vendría a ser igual a la $P_V CO$. Cuando el nivel de Carboxihemoglobina es bajo se asume que la $P_V CO$ es igual a cero y por lo tanto la fórmula quedaria:

$$DL_{CO} = V_{CO} / P_A CO \quad 25$$

El modelo derivado de los trabajos de Roughton y Forster (1957) demuestra que la resistencia total del sistema es igual a la suma de la resistencias parciales de la membrana alvéolo-capilar y de la combinación química de la hemoblobina. De tal forma que:

$$1/DL = 1/Dm + 1/OVc$$

donde DL = capacidad de difusión de todo el pulmón

Dm = capacidad de difusión de la membrana pulmonar

O = velocidad a la cual 1 ml de sangre toma el CO con concentración normal de hemoglobina

Vc = volumen capilar pulmonar ²⁵⁻²⁷

La transferencia del CO en la membrana alvéolo-capilar está limitada por el flujo sanguíneo, ya que este gas difunde fácilmente a través del epitelio alveolar.^{43,46} Sin embargo la DL_{CO} puede alterarse por varios factores que incluyen el área de superficie, el grosor de la membrana a través de la cual difunde el CO, de la composición

de la membrana, del nivel de hemoglobina en la sangre (anemia o policitemia), de la PQ_{O_2} , el pH, la PCO_2 , de la temperatura, de la distribución de la ventilación/perfusión con relación a la superficie de difusión capilar a lo largo del pulmón, y del volumen sanguíneo en los capilares pulmonares.^{25,27}

El área total de la superficie de la membrana depende del tamaño de los pulmones con relación al volumen capilar pulmonar. Si el volumen alveolar se disminuye en un 50% la DL_{CO} puede disminuir en un 10-25%. Pacientes con enfermedades neuromusculares, enfermedades de la pared torácica y aquellos que realizan un esfuerzo pobre durante la prueba también pueden disminuir la DL_{CO} . Los pacientes sometidos a neumectomía tendrán una mayor reducción en la DL_{CO} sin importar que el pulmón restante sea completamente normal. Por lo tanto, es importante correlacionar la medición de la DL_{CO} con el V_A en forma simultánea y la medición relativa de la DL_{CO} al valor predicho para la edad, sexo y talla del paciente.²⁷

La circulación pulmonar juega un papel importante en la determinación de la DL_{CO} ya que el incremento en la red capilar hace que más glóbulos rojos estén en contacto con los alvéolos ventilados. Esto puede ocurrir cuando aumenta el reclutamiento de la vasculatura pulmonar durante el ejercicio, el cambio de posición de sentado a decúbito supino o cuando existe corto-circuito de izquierda a derecha, aumentando la DL_{CO} en un 15-20%.^{26,27}

La concentración de hemoglobina también tiene un efecto sobre la DL_{CO} al alterar el número de sitios de unión para el CO, siendo reportados cambios significativos de hasta 7% por gramo de hemoglobina. En los fumadores la saturación de carboxihemoglobina puede acercarse a un 10-15% creando una presión retrógrada para el CO en los capilares pulmonares disminuyendo la DL_{CO} .^{26,27}

El método de respiración única de la capacidad de difusión de CO tiene varias ventajas en el estudio de la patología pulmonar, por ejemplo: es un método simple de llevar a cabo, se afecta poco cuando hay una distribución no uniforme de la ventilación, es relativamente poco sensible a la presión de la carboxihemoglobina, está bien estandarizado, es muy útil en el estudio del enfisema pulmonar, la patología intersticial pulmonar y la enfermedad vascular oclusiva del pulmón.

Sus desventajas incluyen el requerimiento de una capacidad vital mayor de 1-1.5 litros; el sostener la respiración por espacio de aproximadamente 10 segundos; la dificultad para realizarla durante el ejercicio, que no se correlaciona con el grado de hipoxemia en la EPI y un amplio rango de valores normales especialmente en personas de edad.²⁷

Los exámenes rutinarios de función pulmonar no son sensibles para predecir los cambios tempranos en las enfermedades pulmonares intersticiales, como por ejemplo la fibrosis pulmonar y la neumonitis inducida por la bleomicina.^{28,29}

Mientras algunos investigadores han sugerido que la DL_{CO} es la prueba más útil en el monitoreo de la toxicidad pulmonar por bleomicina,²⁸ otros han puesto en duda su uso en pacientes sin factores de riesgo particulares.^{29,30}

4. MATERIALES Y METODOS

4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio descriptivo-prospectivo y comparativo, entre septiembre de 1993 y Junio de 1995.

4.1.1 Población y Muestra

Los pacientes elegidos para este protocolo fueron todos aquellos con diagnóstico de enfermedad pulmonar, tanto fumadores como no fumadores.

La elegibilidad para entrar en este estudio se basó en el diagnóstico dado en la consulta de neumología, bien fuera por criterios clínicos, radiológicos, epidemiológicos y/o funcionales.

Los pacientes fueron excluidos del protocolo si cumplían alguna de las siguientes razones:

a) pacientes que no sean elegibles para practicársele alguna de las pruebas diagnósticas del estudio por razones médicas, psiquiátricas o logísticas.

b) aquellos que sean fumadores y no dejen de hacerlo por lo menos durante una semana después de practicado el primer estudio.

c) rechazo del paciente a participar en el estudio.

d) razones médicas para excluir un paciente del estudio: que se encuentre con ventilación mecánica asistida; no tolerancia al decúbito; y enfermedad neurológica asociada que le impida colaborar.

4.1.2 Aleatorización

Los pacientes que ingresan al protocolo fueron aleatorizados a uno de los dos grupos del estudio.

Al primer grupo se le practicó primero la prueba de difusión al CO y posteriormente la prueba de permeabilidad epitelial alveolar con ^{99m}Tc -DTPA. Al segundo grupo se le practicaron las pruebas a la inversa.

Aquellos pacientes con enfermedad pulmonar y fumadores, se les repitió ambas pruebas por lo menos una semana después de haber dejado de fumar. Igualmente se hizo con los individuos del grupo control que eran fumadores.

Todos los pacientes tenían Rayos X de Tórax, Curva Flujo-Volumen, Capacidad Pulmonar Total (CPT) y Gases Arteriales y sus resultados fueron analizados en conjunto.

4.1.3 Grupo Control

Se tuvo además, un grupo control de 14 individuos sin enfermedad pulmonar, no fumadores, de diferente sexo, talla y edad, asintomáticos respiratorios, con Rx de Tórax, Curva Flujo-Volumen, Volúmenes Pulmonares y Gases Arteriales normales; a los cuales se les practicaron ambas pruebas en forma aleatoria según se describió arriba. A este grupo se sumaron otros dos pacientes asintomáticos, con pruebas de función pulmonar y gasimetría normales pero con Rx no completamente normales (uno con atrapamiento aéreo exclusivamente y el otro con una masa mediastinal sin más alteraciones radiológicas).

4.2 VARIABLES

4.2.1 Aerosol ^{99m}Tc -DTPA

a) el tamaño del aerosol y su desviación geométrica estandar se reportó según el fabricante del generador de radioaerosol.

b) todos los pacientes fueron ventilados de la misma manera durante la administración del radioaerosol (a volumen corriente durante 2-3 minutos, con un flujo de 10 l/mto por medio de una pieza bucal y con clip nasal, en posición sentado), utilizando un generador de aerosol blindado Mallinckrodt UltraVent.

c) se obtuvieron imágenes dinámicas inmediatamente después de terminada la inhalación del radioaerosol, cada 30 segundos en posición supina y en proyección anterior o posterior hasta completar 12-15 minutos. Se utilizaron una gammacámara Starcam General-Electric 400A y otra

Siemens Orbiter.

d) se generaron curvas tiempo/actividad a partir de regiones de interés dibujadas en la porción superior, media e inferior de cada pulmón, y otras dos que incluían cada pulmón por separado. La curva se corrigió para el tiempo de decaimiento del ^{99m}Tc .

e) a la curva tiempo/actividad ya corregida para el tiempo de decaimiento del ^{99m}Tc se le aplicó una ecuación de regresión lineal entre el minuto 1 y 12 (ó 15 en algunos casos) para obtener la constante de depuración (k) cuyas unidades fueron expresadas en $\% \text{ minuto}^{-1}$.

f) todos los estudios fueron almacenados en diskettes magnéticos para análisis posterior. Antes de generar las curvas tiempo/actividad se revisó la película de cada estudio con las regiones de interés sobrepuestas y los frames en los que se detectó movimiento importante del paciente no fueron tenidos en cuenta para el análisis cuantitativo.

g) no se hizo sustracción del fondo (background) ya que cuando el estudio es menor de 20 minutos no se requiere de este tipo de corrección.^{14,15}

h) se hizo cromatografía de papel, al azar, antes y después de la nebulización para verificar la pureza radioquímica del ^{99m}Tc -DTPA, de tal manera que se pudo comprobar que no se produjo disociación del DTPA marcado.

i) se consideraron como normales aquellas pruebas cuya Constante (K) de depuración fuera menor a $-1.6 \% \text{ min}^{-1}$.⁷ Además, se consideró como positiva para enfermedad aquella prueba que demostrara una K anormal en alguno de los dos pulmones o en al menos tres de los seis tercios cuando las constantes de cada pulmón hubieren resultado normales.

4.2.2 Prueba de Difusión al Monóxido de Carbono (DL_{CO})

a) se realizó en un MasterLab-Transfer Jaeger donde la DL_{CO} por unidad de volumen (K_{CO}) se calculó al dividir la DL_{CO} por el volumen alveolar. Los resultados se expresaron en relación a los valores predichos para la edad, sexo y talla según Crapo.²⁵

b) se hicieron ajustes para la altura de Bogotá de acuerdo con el DL_{CO} medido $\times [1.0 + 0.0031(PiO_2 - 150)]$, donde la PiO_2 estimada fue de 0.21 (PB - 47).³¹

c) se hicieron correcciones de acuerdo al nivel de hemoglobina (Hb) según la fórmula $DL_{CO} \text{ medida} \times [10.22 + Hb]/1.7Hb$.^{25,31}

d) se siguieron las recomendaciones sugeridas para estandarización de la técnica de capacidad de difusión de CO de acuerdo con la Sociedad Torácica Americana.²⁴

e) Se tomó como límite inferior normal (percentil 95), según Crapo, expresado como porcentaje del valor predicho normal; 81.8% para hombres y 75.4% para mujeres.²⁵

4.2.3 Medición de la Capacidad Pulmonar Total (CPT)

Fue medido en un espirometro Jaeger en insuflación máxima mediante el método de respiración única con He, junto con la DL_{CO} y el volumen alveolar. Se consideró como límite inferior normal el 75% del valor predicho para la edad y sexo.

4.2.4 VEF₁ y Capacidad Vital Forzada (CVF)

Fueron medidos utilizando un espirometro Jaeger según técnicas ya descritas. Se consideraron como anormales aquellos valores por debajo del 75% del valor predicho para la edad y sexo.

4.2.5 Síntomas y Exposición

Se registró mediante un formulario especial la presencia de tos, disnea, cianosis e hipocratismo digital. Igualmente se consignó el antecedente de tabaquismo, su intensidad y la última vez que el paciente fumó. En el mismo formulario se anotó la dosis acumulada de bleomicina y de radioterapia en el tórax hasta el día del estudio.

4.2.6 Seguimiento

Se realizó un seguimiento mediante la historia clínica institucional y por teléfono, para determinar la aparición de nueva sintomatología o el empeoramiento de la misma, la realización de procedimientos diagnósticos con énfasis en la fibrobroncoscopia y/o en la biopsia pulmonar y en algunos de los casos estos fueron sugeridos por nosotros.

El diagnóstico final de compromiso pulmonar intersticial o no, fue juzgado con el resultado clínico final después del seguimiento, esto es, una biopsia positiva, la sintomatología del paciente, los cambios

en la radiología y en las pruebas funcionales respiratorias.

4.3 ANALISIS ESTADISTICO

- 1. Se compararon los dos grupos en cuanto a variables como edad, sexo y patología.*
- 2. Se consideró como estadísticamente significativo un valor de $P <$ de 0.05.*
- 3. Se realizaron pruebas de concordancia (coeficiente kappa) para observar si los resultados fueron similares en cuanto a la determinación del daño alveolar.*

5. RESULTADOS

5.1 Demográficos, Sintomatología y Exposición:

Un total de 35 individuos fueron estudiados, que incluían 19 pacientes con enfermedad pulmonar cuyo promedio de edad fue de 44.5 ± 17.3 años ($r=19-77$), 11 hombres y 8 mujeres; y 16 pacientes control con un promedio de edad de 51.5 ± 19.6 años ($r=23-86$), 5 hombres y 11 mujeres.

De los 19 pacientes con enfermedad pulmonar 14 tenían enfermedad pulmonar intersticial (EPI), en 10 de ellos diagnosticada mediante biopsia pulmonar; 2 tenían otro tipo de patología que solo afectaba el mediastino o la pleura sin afectar el parénquima pulmonar y los 3 restantes tenían nódulos pulmonares metastásicos yodocaptantes de un carcinoma papilar de tiroides (ver tabla 1). A dos pacientes se les repitieron todos los exámenes para un total de 37 estudios. Para efectos del análisis estadístico solo fueron tenidos en cuenta los 14 pacientes con EPI ya que en ellos el seguimiento clínico y/o la biopsia demostraron que efectivamente había daño del intersticio pulmonar.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos ($P=0.868$) en cuanto a la edad. Se encontraron diferencias en cuanto al sexo ($P=0.0394$), explicable por el mayor número de mujeres en el grupo control.

El síntoma predominante fue la disnea (64%), seguido por la tos (58%). Solo dos pacientes presentaban cianosis uno de ellos con hipocratismo digital. 5 pacientes (26%) eran completamente asintomáticos. Ninguno de nuestros controles presentaba ni llegó a presentar síntomas respiratorios durante el seguimiento.

En el grupo control había tres voluntarios sanos asintomáticos pertenecientes al "staff" del INC y los otros 13 tenían alguna patología médica subyacente (1 carcinoma de esófago, 1 adenocarcinoma de próstata, 2 sarcomas de Kaposi clásico de las extremidades, 1 carcinoma escamocelular del canal anal, 2 leucemias mieloides agudas, 1 linfoma no hodgkin de bajo grado, 1 carcinoma de seno IIIB, 2 carcinomas basocelulares, 1 artritis reumatoidea con Rayneaud y 1 esclerodermia). Ninguno de los pacientes del grupo control era sintomático desde el punto de vista respiratorio.

Tres pacientes y dos controles eran fumadores en el momento del estudio. En el grupo de pacientes 7 no tenían el antecedente de exposición a agentes productores de fibrosis pulmonar, 7 habían recibido bleomicina (dosis acumulada entre 10-180 U), 6 habían recibido radioterapia en el tórax con dosis entre los 3-6 Gy (4 de ellos también habían

recibido bleomicina), 2 con yodoterapia (450 y 500 mCi) y 2 con exposición franca al silice (uno de ellos también con bleomicina y radioterapia). En 14/16 del grupo control no existía el antecedente de exposición, las otras dos pacientes habían recibido radioterapia en el tórax (4 y 5.5 Gy) y una de ellas además se expuso al humo de leña durante su infancia y juventud.

5.2 Seguimiento:

Fue de al menos de un año en todos los casos (r=12-16 meses). En el grupo control fallecieron cuatro pacientes, uno a consecuencia de un infarto al miocardio, otro por una complicación posoperatoria sin que se presentaran síntomas respiratorios antes de la cirugía y la evaluación respiratoria prequirúrgica era normal, otro por una sepsis a consecuencia de una aplasia medular por quimioterapia y en el otro caso no se pudo determinar la causa de muerte. Los otros 12 controles nunca llegaron a presentar sintomatología respiratoria y los Rx de tórax tomados como control para su enfermedad de base tampoco evidenciaron anomalías.

En los pacientes con enfermedad pulmonar 7 murieron antes de completar el año 4 con empeoramiento de su cuadro respiratorio (infiltración pulmonar y/o infección oportunista), los otros 3 fallecieron por entidades diferentes a su patología pulmonar. De los 19 pacientes a 14 se les diagnosticó enfermedad pulmonar intersticial, a 10 con base en la biopsia pulmonar, a 3 por la presencia de cambios radiológicos coincidentes con el campo de radioterapia sumado a una disminución en los volúmenes pulmonares (CVF y CPT), mas un caso de SDRA que se diagnosticó por la clínica, la radiología y la gasimetría. Tres pacientes presentaban nódulos pulmonares yodocaptantes secundarios a un carcinoma papilar de tiroides; otro se presentó con un síndrome de vena cava superior por un tumor germinal mediastinal pero la radiografía únicamente evidenció un derrame pleural izquierdo pero el paciente se perdió antes de completar el año por lo que fue excluido. El paciente restante (Nº23) tenía metástasis a la pleura izquierda de un carcinoma escamocelular de cérvix (se realizó biopsia) con derrame pleural y falleció con un derrame pericárdico cinco meses después. Este paciente se paso al grupo control ya que la radiología no mostró afección parenquimatosa, la PaO_2 y la DL_{CO} eran normales y la biopsia solo evidenció afección pleural.

En conclusión, el grupo control estuvo constituido por 15 individuos (excluidos los dos fumadores e incluido uno con metástasis a la pleura) y el grupo anormal por 14 pacientes.

5.3 Radiológicos:

El 86% (12/14) tuvieron las radiografías de tórax compatibles con infiltrados de tipo intersticial, en otro fue normal y el paciente restante únicamente evidenciaba alteración en el mediastino sin afección de los campos pulmonares ($P=0.0000144$).

Tres de nuestros controles tenían la radiografía de tórax anormal pero en ninguno de ellos se sugería enfermedad pulmonar intersticial y la anormalidad descrita en un caso fue atrapamiento aéreo, en otro una masa mediastinal que desplazaba la traquea y en el restante lesión pleural izquierda. Los demás 12 controles tenían los Rx completamente normales.

5.4 Difusión y Capacidad Pulmonar Total (CPT):

Disponible en 10/15 controles y en 12/14 pacientes con EPI. En el grupo control la DL_{CO} fue de $176.4 \pm 33.7\%$ y en el grupo de pacientes con EPI fue de $135.6 \pm 45.8\%$ siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($P=0.0285$). Solamente uno de nuestros pacientes tuvo la prueba de difusión de CO anormal (66.5%) La DL_{CO} fue normal en el 100% de los sujetos control.

La CPT promedio en los controles fue de $89.4 \pm 13.35\%$ y en los pacientes con EPI de $75.3 \pm 17.96\%$ obteniéndose un valor de $P=0.05$.

5.5 Curva Flujo-Volumen y Gases Arteriales:

Se encontraron diferencias significativas entre el grupo control y los pacientes con EPI. La CVF promedio en los pacientes con EPI fue de $73.56 \pm 21.12\%$ ($r=43.5-110.6\%$), mientras que para los controles fue de 98.56 ± 16.08 ($P=0.00236$).

El VEF1 fue de $78.2 \pm 26.29\%$ ($r=49.7-126\%$) para los pacientes con EPI y de $104.9 \pm 18.98\%$ ($r=59.6-138.2$) siendo estadísticamente significativo ($P=0.006$).

La PaO_2 en el grupo control fue de 65.54 ± 6.97 mmHg ($r=54-75$ mmHg), con solamente dos pacientes por debajo de 61 mmHg -límite inferior normal para la altura de Bogotá- (57 y 54), sin embargo, se consideró que estos valores eran normales teniendo en cuenta la edad de ellos (68 y 84 años respectivamente). En el grupo de pacientes con enfermedad pulmonar intersticial la PaO_2 fue de 57.78 ± 10.17 mmHg ($r=40-78$) y solamente cinco cursaban con hipoxemia al momento de practicada

la prueba de integridad alveolar ($r=45-55$ mmHg). La diferencia con respecto al grupo control fue estadísticamente significativa ($P=0.029$).

5.6 Prueba de Integridad Alveolar:

La pureza radioquímica del ^{99m}Tc -DTPA se determinó en el 74.3% de los pacientes (26/35) y en el 73% de los estudios (27/37), encontrándose un promedio de $95.3 \pm 3\%$ ($r=90-100\%$). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control y los pacientes con EPI ($P=0.64$), siendo de $95.7\% \pm 3\%$ en los controles y de $96.3\% \pm 2.6\%$ en los pacientes con EPI.

La constante de depuración pulmonar (K) en los controles fue de -1.04% por minuto ± 0.47 ($r= -0.03$ a -2.11%). La K del pulmón derecho del grupo control fue de -1.063% por minuto ± 0.485 ($r=-0.44$ a -2.11), mientras que en los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial fue de -2.27% por minuto ± 1.4 ($r= -0.51$ a -5.6%), siendo la diferencia estadísticamente significativa ($P=0.0039$). Para el pulmón izquierdo la K en los controles fue de -0.996% por minuto ± 0.496 ($r=-0.03$ a -1.7) y en el grupo con EPI de -1.91 ± 1.09 ($r=-0.38$ a -4.37) [$P=0.0069$]. Estos datos son bastante similares a los reportados en la literatura^{6,7,14,15} y como se puede observar son equivalentes a las constantes de depuración (K) obtenidas con los estudios cuyo tiempo de adquisición es de 60 minutos.

El análisis por tercios de cada pulmón únicamente reveló diferencias significativas para los tercios inferiores con una K de depuración promedio en el grupo control de $-1.15\% \pm 0.8$ y -3.1 ± 1.46 en el grupo de EPI ($P=0.00033$) para el lado derecho. En el lado izquierdo los controles tuvieron una K de -1.43 ± 1.11 y de -2.96 ± 1.49 en el grupo de EPI ($P=0.0041$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para los tercios medios y superiores. En el grupo control la K de los tercios superiores derecho e izquierdo fue de $-1.5\% \pm 1.2$ y para los pacientes con EPI de -2.31 ± 1.63 y $-1.81\% \pm 1.7\%$ por minuto respectivamente. La K de los tercios medios derecho e izquierdo en los controles fue de $-1.01\% \pm 0.73\%$ y $-0.81\% \pm 0.55\%$ /mto. No encontramos en la literatura otros trabajos que reporten las constantes de depuración independientemente para cada tercio.

5.7 Análisis de Sensibilidad, Especificidad y Concordancia:

Teniendo como patrón patrón de oro la biopsia pulmonar, la sensibilidad y especificidad de la DL_{CO} fue del 8.3% y 100% respectivamente (ver tabla 2) con un valor predictivo positivo y negativo del 100% y 52%

respectivamente.

El radioaerosol ^{99m}Tc -DTPA tuvo una sensibilidad y especificidad del 93% y 73.3% con un valor predictivo positivo y negativo del 76.5% y 92% respectivamente (ver tabla 3). El falso negativo fue el paciente N933 donde la prueba solamente mostró que la anormalidad estaba en los tercios inferiores de ambos pulmones, sin embargo, la lesión radiológica se desarrolló en el lóbulo superior derecho dos años después de recibir 4 Gy sobre el mediastino. Si las k de depuración de los tercios inferiores de este paciente (-3.68% y -1.98%) fueron falsos positivos no podemos afirmarlo ya que el paciente no fue sometido a procedimientos diagnósticos adicionales.

La concordancia entre la DL_{CO} y el radioaerosol ^{99m}Tc -DTPA fue del 45.5% (ver tabla 4) con una coincidencia esperada por azar del 41.7% y el cálculo del coeficiente kappa de 0.064 (error "standard" de 0.075) indica una correlación bastante débil entre las dos pruebas.

Es de anotar que una paciente asintomática al momento del examen (N924) con DL_{CO} , CPT, Rx, VEF1 y CVF normales, la prueba de integridad alveolar fue anormal en el pulmón izquierdo (-2.12), tercios inferiores (-2.3 y -3.46) y tercio superior izquierdo (-1.68), comprobándosele por biopsia infiltración pulmonar por linfoma seis meses después. El paciente N93 con SDRA se le repitieron los estudios tres meses después una vez desaparecidos los síntomas y se encontró que la k disminuyó de -4.49 a -0.95, hallazgo que también coincidió con corrección de la hipoxemia (45 mm a 65mm) y con la normalización de la CVF (43.5% a 99.7%), en este paciente la prueba de difusión nunca se alteró. Este paciente falleció, pero la causa de muerte no estuvo relacionada con enfermedad pulmonar y no volvió a presentar sintomatología respiratoria después de que la depuración alvéolo-capilar de DTPA se normalizó.

Algo similar ocurrió con la paciente N918, en que la anormalidad evidenciada por la prueba de medicina nuclear se localizaba en los tercios superiores y tercio medio derecho (-2.14, -2.4% y -2.7% /mto. respectivamente), sin embargo la cuantificación de cada pulmón era normal (-0.51% y -0.81%); al momento del examen cursaba con una DL_{CO} normal, hipoxemia (50 mmHg), una reducción en la CVF, el VEF1 y en la CPT (56.7%, 64.4% y 55.3% respectivamente) y había recibido una dosis de 4 Gy dos meses antes del examen por un carcinoma de mama. Se hizo un diagnóstico de neumonitis posradiación y se comprobó una fibrosis en biopsia del lóbulo superior derecho con aparición de tractos fibrosos en los Rx. La paciente evolucionó satisfactoriamente con desaparición de la disnea 4 meses después y completa normalización de la curva flujo volumen al año (CVF 88.5% y VEF1 105.4%). La K de depuración normal, en forma global para cada pulmón concuerda con el pronóstico favorable de la paciente, contrastando con las anormalidades iniciales en las pruebas funcionales respiratorias que harían pensar en un pronóstico peor.

La paciente N920 tuvo una k de -1.69 en el pulmón derecho y hasta ese momento solamente había recibido 15 mg de bleomicina, no estaba hipoxémica y la CVF era normal. Se le repetieron los exámenes tres meses después por empeoramiento de la disnea y nos sorprendió que el pulmón derecho ahora ya no ventilaba nada -lo que impidió hacer cualquier tipo de cuantificación-, esto coincidió con una hipoxemia de 56 mmHg y una reducción en la CVF (76.7 a 46.85). La radiografía de tórax apenas si mostraba un discreto ensanchamiento mediastinal. Sugerimos una fibrobroncoscopia y se confirmó una estenosis del bronquio fuente derecho posradioterapia (completó 2 Gy en mediastino y 180 mg de bleomicina en los siguientes 4 meses después del primer examen) con fibrosis e inflamación crónica en el material de biopsia. La paciente fue sometida a desobstrucciones endoscópicas con láser obteniéndose mejoría parcial. El pulmón izquierdo reveló una K elevada a -2.34% /mto elevándose a -3.17% en el 2º examen, a pesar de que no había patología aparente en dicho pulmón (la fibrobroncoscopia demostró un árbol bronquial izquierdo normal aunque no se realizó biopsia). El incremento en la K del pulmón sano (el izquierdo) no lo explicamos como una consecuencia del aumento compensatorio del volumen pulmonar, debido a la estenosis del bronquio fuente contralateral, fenómeno que se ha descrito como responsable del aumento de la K de depuración. 7.14.15

Un hallazgo que nos sorprendió es el de que ninguno de los tres pacientes con nódulos pulmonares metastásicos de un carcinoma papilar de tiroides (N935-37) tuvieron la prueba de integridad alveolar anormal, dos de ellos con hipoxemia (53 y 45 mmHg) y solamente uno con los parámetros de la curva flujo-volumen francamente disminuidos. Ninguno de estos pacientes tenía DL_{CO} y el seguimiento no pudo establecer si tenían o no daño del epitelio alveolar por lo que fueron excluidos del análisis. La enfermedad metastásica no necesariamente ocasiona lesión de la membrana alveolar y mas aún cuando esta es de tipo nodular, como era el caso de estos tres pacientes.

TABLA 1. GRUPO DE PACIENTES CON ENFERMEDAD PULMONAR

NO	DIAGNOSTICO	CONFIRMACION
2	FIBROSIS POSRADIOT. LOBULOS SUPERIORES	Rx, C1
3	SDRA POR SEPSIS	Rx, C1, Ga
5	DISEMINACION LINFANGITICA	TAC, Bx
6	INFILTRACION PULMONAR POR LINFOMA	Rx, Bx
7	ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL	Rx, Fbc, C1, Bx
8	ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL	Rx, Fbc, Bx
9	FIBROSIS POSRADIOT LOBULO SUP DERECHO MAS PERDIDA DE VOLUVEN Y BRONQUIERCTASIAS EN LOBULO INFERIOR IZQUIERDO	Rx, TAC, C1
10	NEUMONITIS INTERSTICIAL BIBASAL Y DEL LOBULO SUPERIOR DERECHO	Rx, Fbc, Bx
11	INFLAMACION CRONICA LINFOPLASMOCITARIA LOB SUPERIOR DERECHO - P IZQ NORMAL ?	Rx, Fbc, Bx
17	INFLAMACION GRANULOMATOSA (TBC?)	Rx, Fbc, Bx
18	NEUMONITIS POSRADIACION Y FIBROSIS DEL LOBULO SUPERIOR DERECHO	Rx, Fbc, Bx
20	ESTENOSIS BRONQUIO FUENTE DERECHO CON FIBROSIS	Fbc, Bx
23	METATASIS A LA PLEURA IZQUIERDA	Rx, Bx
24	INFILTRACION PULMONAR POR LINFOMA	Bx
32	SINDROME VENA CAVA SUPERIOR Y DERRAME PLEURAL DERECHO	Rx, C1
33	FIBROSIS POSRADIOT. LOB. SUPERIOR DERECHO	Rx, C1
35	METASTASIS PULMONARES YODOCAPTANTES	Rx, ¹²⁵ I, C1
36	METASTASIS PULMONARES CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES	Rx, C1
37	METASTASIS PULMONARES YODOCAPTANTES	Rx, ¹²⁵ I, C1

NO = Número de paciente
 Rx = Radiografía del Tórax
 Fbc = Fibrobroncoscopia
 Ga = Gases Arteriales

Bx = Biopsia Pulmonar
 C1 = Historia Clínica
¹²⁵I = Rastreo Corporal con ¹²⁵I
 TAC = Tomografía del Tórax

TABLA 2. COMPARACION ENTRE LA PRUEBA DL_{CO} Y LA PRESENCIA DE EPI

		E P I		
		(+)	(-)	TOTAL
DL _{CO}	(+)	1	0	1
	(-)	11	12	23
TOTAL		12	12	24

IC=95%

IC=95%

Sensibilidad = 8% (0.4-40.2) V P P = 100% (5.5-100)

Especificidad = 100% (69.9-100) V P N = 52% (31.1-72.6)

EPI = Enfermedad Pulmonar Intersticial

TABLA 3. COMPARACION ENTRE EL ^{99m}Tc-DTPA Y LA PRESENCIA DE EPI EXCLUYENDO LOS PACIENTES FUMADORES

		E P I		
		(+)	(-)	TOTAL
^{99m} Tc-DTPA	(+)	13	4	17
	(-)	1	11	12
TOTAL		14	15	29

Sensibilidad = 93%

V P P = 76.5%

Especificidad = 73.3%

V P N = 92%

TABLA 4. CONCORDANCIA ENTRE LA DL_{CO} Y EL ^{99m}Tc-DTPA

		DL _{CO}		
		(+)	(-)	TOTAL
^{99m} Tc-DTPA	(+)	1	12	13
	(-)	0	9	9
TOTAL		1	21	22

Coincidencia Observada = 45.5% (10/22)

kappa = 0.064

P = 0.197

6. DISCUSION Y CONCLUSIONES

La primera conclusión importante es que hemos demostrado que los resultados obtenidos con un estudio que dura máximo 15 minutos son tan válidos como si fuera uno de 60 minutos, ya que las constantes de depuración (K) tanto en los sujetos normales como en los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial son muy similares a las informadas en trabajos previos. Sin duda alguna, la técnica empleada por nosotros conlleva varias ventajas, ya que es más fácil de realizar, evitándose complejas sustracciones del "background" (como es el de inyectar por vía endovenosa 100 uCi de $^{99m}\text{Tc-DTPA}^{14,15,19}$) y el menor tiempo de adquisición, mejorando así la eficiencia del servicio. Además, el valor de la K de depuración alveolar del radioaerosol $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ calculada por nuestra técnica diferenció de manera estadísticamente significativa ($p=0.0039$ y 0.0069) los pacientes normales de los anormales. Por otra parte, no conocemos que existan otros trabajos que reporten el valor de la constante de depuración para cada tercio, sino globalmente para cada pulmón, y en ese sentido seríamos los primeros.

El resultado de la prueba con el radioaerosol $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ es independiente de la edad de la persona y la diferencia en cuanto el sexo se explica por el mayor número de mujeres en el grupo control.

En este estudio la prueba de integridad del epitelio alveolar detectó un 93% de los pacientes con compromiso intersticial pulmonar como resultado de diferentes patologías. En los controles la prueba fue normal en el 73.3%. Además nos atrevemos a decir que la prueba de integridad del epitelio alveolar podría servir como marcador pronóstico, ya que la prueba predijo el desarrollo del compromiso pulmonar en 2/14 pacientes cuando todos los otros estudios eran normales, y la mejoría en otros tres a pesar de las anomalías de los otros estudios. Indudablemente esto sería materia de un estudio más amplio y con mayor seguimiento para confirmar nuestra hipótesis.

En cuanto a la DL_{CO} en nuestro grupo de estudio fue anormal en tan sólo el 8% (1/12) de los pacientes con compromiso intersticial pulmonar, mientras que fue normal en el 100% de los controles. Posiblemente esto ocurrió debido a que únicamente el 50% (7/14) de nuestros pacientes tenía compromiso intersticial difuso, en los demás el daño era localizado. Esto nos indica que la prueba de integridad del epitelio alveolar puede detectar compromiso localizado como ya ha sido demostrado en otros trabajos.^{11,12} Se observó una correlación débil entre la DL_{CO} y el radioaerosol $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ (45.5%), fenómeno ya descrito por otros autores^{2,19} y que puede atribuirse a la disponibilidad de capilares pulmonares -los cuales se destruyen a medida que la fibrosis es mayor- durante la medición de la capacidad de difusión.^{2,26,27}

Los pacientes fumadores pueden alterar la prueba de integridad alvéolo-capilar lo cual hace indispensable que se les repita este estudio

por lo menos un mes después de haber dejado de fumar. Está pendiente por determinar el tiempo necesario que toma un fumador para normalizar la prueba después de haberlo suspendido.

Dos de nuestros pacientes tuvieron únicamente la prueba de integridad de la membrana alveolar anormal con exposición a bleomicina a dosis bajas (180 unidades) y otros tres con exposición a radioterapia superiores a 4.5 Gy. Hubo otros dos pacientes que recibieron radioterapia a dosis similares pero la prueba en ellos fue normal. Esto nos sugiere que debemos realizar dos trabajos de investigación en los cuales podamos determinar la historia natural de la exposición a bleomicina y radioterapia con el fin de encontrar la dosis umbral a la cual se desarrolla fibrosis pulmonar, ya que es un efecto secundario importante al tratamiento de un buen grupo de nuestros pacientes.

Es posible que en la evaluación de un paciente con enfermedad restrictiva pulmonar el utilizar en conjunto estos métodos diagnósticos nos aproxime a la certeza del diagnóstico. Hemos visto que pacientes con radiografía de tórax y curva flujo-volumen normales pueden presentar cambios sutiles del intersticio que pueden ser detectados en forma temprana con el uso del radioaerosol ^{99m}Tc -DTPA.

La prueba de integridad alvéolo-capilar es un método sensible (93%) con especificidad aceptable (73.3%), para detectar compromiso intersticial y se constituye en una herramienta diagnóstica no invasiva y sencilla para la evaluación de la enfermedad pulmonar intersticial de cualquier etiología.

Consideramos que por primera vez se presenta en el país un estudio de este tipo, que compara individuos normales y con enfermedad pulmonar, que además reúne un número importante de pacientes y que presenta una técnica mas sencilla y validada en nuestros pacientes. Ya con base en este estudio se pueden desarrollar varios trabajos de investigación como son el de la detección precoz de toxicidad pulmonar por bleomicina, amiodarona o radioterapia. Creemos que la cuantificación de la transferencia alvéolo-capilar del radioaerosol ^{99m}Tc -DTPA debería realizarse como estudio de tamizaje en este grupo de pacientes y si las constantes obtenidas están dos desviaciones "standard" por encima del valor promedio normal el paciente debe seguirse estrechamente recurriendo si es necesario a métodos invasivos (lavado bronco-alveolar y biopsia transbronquial dirigida hacia los sitios donde la prueba es anormal) con el fin de detectar el daño intersticial en forma precoz.

Agradecimientos: A Yaneth Fandiño por su colaboración en la realización de las pruebas de función pulmonar. Igualmente a Stella Falla por su participación en el control de calidad en la marcación del radioaerosol utilizado. Por último al Dr. Héctor Posso por su revisión y análisis estadístico.

BIBLIOGRAFIA

1. Ilowite Jonathan, Bennett William, Sheetz Maurice, et al. Permeability of the Bronchial Mucosa to ^{99m}Tc -DTPA in Asthma. *Am Rev Respir Dis* 1989 May; 139(5):1139-43.
2. Pantin CF, Valind SO, Sweatman M, et al. Measures of the Inflammatory Response in Cryptogenic Fibrosing Alveolitis. *Am Rev Respir Dis* 1988 Nov; 138(5):1234-41.
3. Effros R, Mason GR, and Mena I. ^{99m}Tc -DTPA Aerosol Deposition and Clearance in COPD, Interstitial Disease, and Smokers [Abstract]. *J Thorac Imaging* 1986 Mar; 1(2):54-60.
4. Ishizaka A, Kanazawa M, Suzuki Y, et al. Influence of Chest Background on Pulmonary ^{99m}Tc -DTPA Clearance in Interstitial Lung Disease [Abstract]. *J Appl Physiol* 1992 Nov; 73(5):1820-4.
5. Susskind H and Rom WN. Lung Inflammation in Coal Miners Assessed by Uptake of ^{67}Ga Citrate and Clearance of Inhaled ^{99m}Tc -DTPA Aerosol. *Am Rev Respir Dis* 1992 Jul; 146(1):47-52.
6. Braude S, Nalop KB, Hughes JMB, et al. Comparison of Lung Vascular and Epithelial Permeability Indices in the Adult Respiratory Distress Syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1986 Jun; 133(6):1002-5.
7. Mason GR, Effros RM, Uszler JM and Mena I. Small Solute Clearance from the Lungs of Patients with Cardiogenic and Noncardiogenic Pulmonary Edema. *Chest* 1985 Sep; 88(3):327-34.
8. Tateno M, Nakano A, Hasegawa A, et al. Pulmonary clearance of ^{99m}Tc -DTPA Aerosol in Patients with Progressive Systemic Scleroderma [Abstract]. *Kaku Igaku* 1992 May; 29(5):585-90.
9. Nakano A, Yamaguchi E, Naiton S, et al. Assesment of Alveolar Epithelial Permeability in Progressive Systemic Sclerosis (PSS) Using ^{99m}Tc -DTPA Aerosol [Abstract]. *Nippon kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1992 Jan; 30(1):45-50.
10. Terra-Filho M, Vargas FS, Meneguetti JC, et al. Pulmonary Clearance of ^{99m}Tc -DTPA Aerosol in Patients with Amiodarone Pneumonitis. *Eur J Nucl Med* 1990;17(6-8):334-7.
11. Ishizaka A, Kanazawa M, Susuki Y, et al. Detection of Radiation-Induced Lung Injury by ^{99m}Tc -DTPA Aerosol Inhalation Method [Abstract]. *Nippon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1993 Feb; 31(2):199-203.
12. Anazawa Y, Isawa T, Teshima T, et al. Changes in Pulmonary Epithelial Permeability due to Thoracic Irradiation [Abstract]. *Nippon Kyohu Shikkan Gakkai Zasshi* 1992 May; 30(5):862-7.

13. Hughes JMB. *Radionuclides and the Lung: Past, Present and Future.* *AJR* 1990 Sep; 155:455-63.
14. Coates Geoffrey and O'Brodivich Hugh. *Measurement of Pulmonary Epithelial Permeability with ^{99m}Tc -DTPA Aerosol.* *Semin Nucl Med* 1986 Oct; 26(4):275-84.
15. Staub NC, Hyde RW and Crandall E. *Workshop on Techniques to Evaluate Lung Alveolar-Microvascular Injury.* *Am Rev Respir Dis* 1990 Apr; 141(4):1071-1077.
16. Mason GR, Uszler JM Effros RM, et al. *Rapidly Reversible Alterations of Pulmonary Epithelial Permeability Induced by Smoking.* *Chest* 1983; 83():6-11.
17. Gordon DePuey E. *Evaluation of Cardiac Function With Radionuclides.* In: *Gottschalk A, Hoffer P and Potchen EJ, eds. Diagnostic Nuclear Medicine. 2^o Edition.* Williams & Wilkins (Baltimore) 1988 Chapter 22:383.
18. Rizk NW, Luce JM, Hoeffel JM et al. *Site of Deposition and Factors Affecting Clearance of Aerosolized Solute from Canine Lungs.* *J Appl Physiol* 1984 Mar; 56(3):723-29.
19. Bourke SJ, Banham SW, Mckillop JH and Boyd G. *Clearance of ^{99m}Tc -DTPA in Pigeon Fanciers's Hypersensitivity Pneumonitis.* *Am Rev Respir Dis* 1990 Nov; 142(5):1168-71.
20. Bennett William D and Ilowite Jonathan S. *Dual Pathway Clearance of ^{99m}Tc -DTPA from the Bronchial Mucosa.* *Am Rev Respir Dis* 1989 May; 139(5):1132-38.
21. Jones JG, Minty BD, Lawler P, et al. *Increased Alveolar Epithelial Permeability in Cigarette Smokers.* *Lancet* 1980 Jan; I(8158):66-8.
22. Rosso J, Guillon JM, Parrot A, et al. *Technetium- 99m -DTPA and Gallium-67 Scanning in Pulmonary Complications of Human Immunodeficiency Virus Infection.* *J Nucl Med* 1992 Jan; 33(1):81-7.
23. Minty Barbara D, Jordan C and Jones JG. *Rapid Improvement in Abnormal Pulmonary Epithelial Permeability After Stopping Cigarettes.* *Br Med J* 1981 Apr; 282(6271):1184-6.
24. Minty BD, Royston D, Jones JG, et al. *The Effect of Nicotine on Pulmonary Epithelial Permeability in Man.* *Chest* 1984 Jul; 86(1):72-4.
25. Crapo Robert and Forster Robert E II. *Carbon Monoxide Diffusing Capacity.* In: *Clin Chest Med* 1989 Jun; 10(2):187-98.

26. González Nicolás. *Difusión por Single-Breath. Principios Básicos, Métodos, Interpretación e Indicaciones.* En: *Difusión e Intercambio Gaseoso en Fisiopatología Respiratoria.* Sociedad Española de Patología Respiratoria. Noviembre de 1984:D1-D19.
27. Ayers Larry. *Carbon Monoxide Diffusing Capacity.* In: *Pulmonary Function Testing Indications and Interpretations.* Grune & Stratton, Inc. (Londres). 1985 Chapter 10:137-51.
28. Kreisman Harvey and Wolkove Norman. *Pulmonary Toxicity of Antineoplastic Therapy.* *Semin Oncol* 1992 Oct; 19(5):508-20.
29. McKeage MJ, Evans BD, Atkinson C, et al. *Carbon Monoxide Diffusing Capacity is a Poor Predictor of Clinically Significant Bleomycin Lung.* *J Clin Oncol* 1990; 8:779-83.
30. White Dorothy A and Stover Diane E. *Severe Bleomycin-Induced Pneumonitis. Clinical Features and Response to Corticosteroids.* *Chest* 1984 Nov; 86(5):723-8.
31. *Single Breath Carbon Monoxide Diffusing Capacity (Transfer Factor). Recommendations for a Standard Technique.* *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:1299-1307.

I / 252 / 95

- DTPA
- MONOXIDO DE CARBONO
- Enfermedad Pulmonar obstructiva Crónica
Vezse
- NEUMOPATIAS OBSTRUCTIVAS
- Edgand Jover Rodriguez ferns
- Andis elue

Instituto Nacional de Cancerología



INC002560