

I/234/94

PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA  
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA

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

HECTOR JOSE NAVARRO R., M.D.

Bogeti  
1994.

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

Héctor José Navarro<sup>1</sup>, MD y Edgard Javier Rodríguez<sup>2</sup>, MD

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

Asesor: Alvaro Calderón Moncayo, Docente Servicio de Medicina Nuclear del Instituto Nacional de Cancerología

## 1. JUSTIFICACION

El uso de los radioaerosoles, entre ellos el  $^{99m}\text{Tc}$ -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,<sup>1</sup> la fibrosis pulmonar de diversa etiología,<sup>2-4</sup> las neumoconiosis,<sup>5</sup> la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC),<sup>3</sup> el Síndrome de Dificultad Respiratoria del Adulto (SDRA),<sup>6,7</sup> la Esclerosis Sistémica Progresiva (ESP) y su compromiso pulmonar,<sup>8,9</sup> la toxicidad pulmonar por amiodarona<sup>10</sup> y la injuria pulmonar inducida por la radioterapia,<sup>11,12</sup> entre otras.

Los estudios de ventilación pulmonar con  $^{99m}\text{Tc}$ -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.

---

<sup>1</sup> Residente de 3º año de Medicina Interna, Instituto Nacional de Cancerología-Pontificia Universidad Javeriana.

<sup>2</sup> Residente de 3º año de Medicina Nuclear, 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.

Es un examen sencillo y no conlleva sobrecostos.

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

## 2. PROPOSITOS

### 2.1 HIPOTESIS

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

### 2.2 OBJETIVOS

1. Validar en nuestro medio, la prueba de permeabilidad del epitelio alveolar con el radioaerosol  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA, en un grupo de pacientes del INC, con patología pulmonar diversa que incluya Enfermedades Intersticiales del Pulmón, fibrosis pulmonar por bleomicina, fumadores asintomáticos y EPOC.
2. Comparar el índice de permeabilidad del epitelio alveolar medido con el radioaerosol  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA y la prueba de difusión al monóxido de carbono ( $\text{DL}_{\text{CO}}$ ), 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 patología pulmonar.

### 3. MARCO TEORICO

#### 3.1 AEROSOL $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA

##### 3.1.1 Aspectos Físicos y Fármaco-Cinéticos:

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

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.<sup>13</sup>

Inicialmente se consideró que la tasa de remoción del  $^{99m}\text{Tc}$ -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.<sup>15</sup> 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.<sup>13-15</sup>

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.<sup>6, 15</sup> Experimentos realizados en pulmones de cordero han demostrado que el  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA inhalado es normalmente depurado hacia la circulación sanguínea.<sup>15</sup> El  $^{99m}\text{Tc}$ -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.<sup>14</sup> En el pulmón con daño epitelial alveolar, la cantidad de  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA removida por los linfáticos se incrementa aunque esta permanece por debajo del 1-2% del total de la depuración.<sup>15</sup> 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.<sup>16</sup>

El aerosol <sup>99m</sup>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,<sup>15,17</sup> de tal suerte que los niveles sanguíneos del radiotrazador permanecen bajos.<sup>15</sup> Se deduce de lo anterior que la depuración del aerosol <sup>99m</sup>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.<sup>18</sup> Esto ocurre debido a que el <sup>99m</sup>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.<sup>13,16</sup>

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

Por otra parte, el transporte mucociliar tampoco afecta la depuración de este compuesto, siempre y cuando sea distribuido en la vía aérea distal.<sup>1,16</sup> A pesar de todo esto, el mecanismo exacto de como el <sup>99m</sup>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 <sup>99m</sup>Tc-DTPA aumenta<sup>6,7,13-15</sup> lo que explica el acortamiento en el t<sub>1/2</sub>, 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  $1.3 \pm 0.2$  % por minuto.<sup>13-15</sup>

### 3.1.2 Experiencia Clínica con el Aerosol <sup>99m</sup>Tc-DTPA:

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

En un amplio espectro de enfermedades del intersticio pulmonar, el t<sub>1/2</sub> disminuye en promedio un 50% cuando se compara con individuos normales,<sup>1,19,20</sup> y la k de depuración se incrementa desde 2 hasta  $3.6 \pm 0.8$  % por minuto en fumadores asintomáticos<sup>13-15</sup> y hasta  $5.2 \pm 0.9$  % por minuto en los pacientes con SDRA.<sup>6,7,13-15</sup>

El t<sub>1/2</sub> en los pacientes con ESP se ha encontrado en  $43.7 \pm 23.8$  minutos comparado con el t<sub>1/2</sub> de los voluntarios normales de  $76.8 \pm 8.7$  minutos<sup>9</sup> sugiriendo que las lesiones pulmonares intersticiales de la ESP se acompañan de daño del epitelio alveolar.<sup>9,7</sup> Se ha planteado

que la depuración del aerosol  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA de los pulmones puede ser un predictor precoz de los cambios intersticiales,<sup>9,7</sup> anticipándose incluso a la Tomografía Computada del Tórax y a la DLco.<sup>9,19</sup>

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 ( $27 \pm 4$  minutos) a diferencia del obtenido en voluntarios normales ( $65 \pm 14$  min) y de aquellos con tratamiento prolongado sin falla cardíaca y sin neumonitis ( $55 \pm 16$  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.<sup>10</sup>

En los pacientes sometidos a radioterapia del tórax se ha encontrado que el valor de k es significativamente mayor en el lado irradiado<sup>11</sup> y que el t $_{1/2}$  disminuye con anterioridad a las manifestaciones clínicas de la neumonitis por radiación.<sup>12</sup> 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.<sup>12</sup> Esto nos da una base sólida para utilizar el aerosol  $^{99m}\text{Tc}$ -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.<sup>19</sup>

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  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA.<sup>6</sup> Por lo tanto, a pesar de que la mayor parte del  $^{99m}\text{Tc}$ -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.<sup>6, 13, 15, 21</sup>

La sensibilidad del radioaerosol  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA para detectar daño pulmonar, así sea este de grado muy leve, ha sido demostrada en varios estudios, que van desde la ESP,<sup>9,7,13</sup> Neumonitis de Hipersensibilidad,<sup>19</sup> SDRS,<sup>6,7</sup> Radiotoxicidad,<sup>11,12</sup> y Neumonía por *Pneumocystis*.<sup>13,15,22</sup>

En la publicación del NHLBI Workshop Summary de Abril de 1990,<sup>15</sup> 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  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA, independientemente de la patología pulmonar subyacente, como por ejemplo el simple hecho de fumar;<sup>7, 13-15, 21</sup> el aumento en los volúmenes pulmonares;<sup>7, 13, 15</sup> la utilización de presión positiva al final de la espiración (PEEP), a consecuencia del aumento en el volumen alveolar;<sup>14, 15</sup> la estabilidad del radioaerosol;<sup>14, 15</sup> y la intensidad con que se realiza la inspiración.<sup>14</sup>

Todos estos factores deben controlarse para asegurar la reproducibilidad de la prueba.<sup>14, 15</sup> 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  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA en las vías respiratorias se haga preferencialmente en alvéolos y bronquiolos respiratorios.<sup>14</sup> El  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA debe nebulizarse lo más rápido posible después de que se ha marcado el DTPA con el  $^{99m}\text{Tc}$  para evitar que la molécula se desligue;<sup>14, 15</sup> y en lo posible los pacientes no deben ser fumadores. Además, la forma de entregar el aerosol  $^{99m}\text{Tc}$ -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.<sup>23</sup> En un estudio practicado por la Dra. Minty, los valores de la depuración pulmonar del aerosol  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA retornaron a los niveles basales, al segundo día de haber suspendido el cigarrillo.<sup>23</sup> Otros han llegado a calcular la tasa de recuperación después de haber dejado de fumar, en 0.44%/min/día, hasta el día 14.<sup>24</sup> Se desconoce si dejar de fumar durante más tiempo hace regresar los valores de la prueba de permeabilidad epitelial alveolar con  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA a los valores de los pacientes sanos no fumadores.

### 3.2 DIFUSION AL MONOXIDO DE CARBONO (DL<sub>CO</sub>)

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.<sup>25, 26</sup> 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.<sup>27</sup>

Se ha escogido al CO para realizar esta prueba debido a que tiene gran afinidad por la hemoglobina (210 veces mas que la del O<sub>2</sub>) lo que hace que no se concentre en el plasma y por lo tanto su presión capilar pulmonar equivalga a cero.<sup>25, 27</sup>

La capacidad de difusión pulmonar ha sido definida como la velocidad a la cual un gas entra 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<sub>CO</sub> es la toma de CO en ml CO STPD x mto.

P<sub>A</sub>CO = presión alveolar promedio de CO

P<sub>C</sub>CO = presión capilar promedio de CO

Si se asume que el cambio en la P<sub>C</sub>CO es despreciable debido a la gran afinidad del CO por la hemoglobina, la P<sub>C</sub>CO vendría a ser igual a la P<sub>V</sub>CO. Cuando el nivel de Carboxihemoglobina es bajo se asume que la P<sub>V</sub>CO es igual a cero y por lo tanto la fórmula quedaría:

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

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

$$1/DL = 1/D_m + 1/OV_c$$

donde DL = capacidad de difusión de todo el pulmón

D<sub>m</sub> = capacidad de difusión de la membrana pulmonar

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

V<sub>c</sub> = volumen capilar pulmonar <sup>25-27</sup>

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.<sup>13, 14</sup> Sin embargo la DL<sub>CO</sub> 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 FO<sub>2</sub>, el pH, la PCO<sub>2</sub>, 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.<sup>25,27</sup>

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 neumonectomía 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.<sup>27</sup>

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%.<sup>26,27</sup>

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  $DL_{CO}$ .<sup>26,27</sup>

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 ventajas 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.<sup>27</sup>

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.<sup>28,29</sup>

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

## 4. MATERIALES Y METODOS

### 4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio descriptivo.

#### 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  $^{99m}\text{Tc}$ -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, Volúmenes Pulmonares y Gases Arteriales y sus resultados fueron analizados en conjunto.

#### 4.1.3 Grupo Control

Se tuvo además, un grupo control de 10 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.

### 4.2 VARIABLES

#### 4.2.1 Aerosol $^{99m}\text{Tc}$ -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 hasta completar 12 minutos. Se utilizaron una gamacámara 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  $^{99m}\text{Tc}$ .

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

f) 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.<sup>14, 15</sup>

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

h) se consideraron como normales aquellas pruebas cuya  $k$  de depuración fuera menor a  $1.6 \% \text{ min}^{-1}$ .<sup>7</sup>

#### 4.2.2 Prueba de Difusión al Monóxido de Carbono ( $\text{DL}_{\text{CO}}$ )

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

b) se hicieron ajustes para la altura de Bogotá de acuerdo con el  $\text{DL}_{\text{CO}}$  medido  $\times [1.0 + 0.0031(\text{FIO}_2 - 150)]$ , donde la  $\text{FIO}_2$  estimada fue de 0.21 (PB - 47).<sup>31</sup>

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

d) se siguieron las recomendaciones sugeridas para estandarización de la técnica de capacidad de difusión de CO de acuerdo con la Sociedad Torácica Americana.<sup>31</sup>

e) Se tomó como límite inferior normal (percentil 95), según Crapo, expresado como porcentaje del valor predicho normal; 81.6% para hombres y 75.4% para mujeres.<sup>25</sup>

#### 4.2.3 Medición del Volumen Alveolar ( $V_A$ )

Fue medido en un espirómetro Jaeger en insuflación máxima mediante el método de respiración única con He, junto con la DL<sub>CO</sub>.

#### 4.2.4 VEF<sub>1</sub>/CVF y CVF

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

### 4.3 ANALISIS ESTADISTICO

1. Se compararon los dos grupos en cuanto a variables como edad, sexo y patología.
2. Se realizaron pruebas de concordancia para observar si los resultados fueron similares en cuanto a la determinación del daño alveolar.

## 5. RESULTADOS

### 5.1 Demográficos:

16 pacientes con enfermedad pulmonar, radioterapia en el tórax o exposición a bleomicina cuyo promedio de edad fue de 51 años ( $r=19-77$ ), 7 hombres y 9 mujeres (ver tabla 1); y 12 pacientes control con promedio de edad de 52 años ( $r=23-86$ ), 5 hombres y 7 mujeres, fueron estudiados. De los 16 pacientes con enfermedad pulmonar 11 tenían enfermedad intersticial, 3 tenían otro tipo de patología que solo afectaba el mediastino o la pleura sin afectar el parénquima pulmonar; 2 presentaban exposición a Bleomicina sin ninguna otra anormalidad asociada.

Ocho pacientes eran sintomáticos respiratorios; ninguno de los controles presentaba síntomas. Tres pacientes y dos controles eran fumadores en el momento del estudio.

### 5.2 Radiológicos:

El 84.6% (11/13) tuvieron las radiografías de tórax anormales ( $p=0.0006$ ). Dos de nuestros controles tenían la radiografía de tórax anormal pero en ninguno de ellos se sugería enfermedad pulmonar intersticial.

### 5.3 Difusión:

Uno de nuestros pacientes tuvo la prueba de difusión de CO anormal ( $p=0.56$ ). La  $DL_{CO}$  fue normal en el 100% de los sujetos control.

### 5.4 Curva Flujo-Volumen:

El 69.2% (9/13) de los pacientes tuvieron la CVF por debajo del 75% rango que sugiere enfermedad pulmonar restrictiva [ $p=0.0009$ ]. Un sólo control tuvo la CVF por debajo del 75% (73%). La relación  $VEF_1/CVF$  fue normal en todos los 28 pacientes.

### 5.5 Prueba de Integridad Alveolar:

La pureza radioquímica del  $^{99m}Tc$ -DTPA se determinó en el 71.4% de los pacientes (20/28) y en el 70% de los estudios (21/30), encontrándose un promedio de 95.8% ( $r=90-99.7\%$ ).

TABLA DE Dx DE PATOLOGIA PULMONAR

PACIENTE	DIAGNOSTICO
1	EXPOSICION A RADIOTERAPIA
2	FIBROSIS POSTRADIOTERAPIA
3	SDRA Y FIBROSIS PULMONAR
4	DISEMINACION LINFANGITICA
5	INFILTRACION POR LINFOMA
6	DISEMINACION LINFANGITICA
7	ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL
8	FIBROSIS POSTRADIOTERAPIA
9	FIBROSIS POSTNEUMONIA
10	FIBROSIS POSTNEUMONIA
11	EXPOSICION A BLEOMICINA
12	FIBROSIS POSTRADIOTERAPIA
13	MASA EN BRONQUIO Y ARTERIA DER.
14	METASTASIS PLEURALES IZQ.
15	COMPROMISO PLEURAL POR LINFOMA
16	EXPOSICION A RADIOTERAPIA

En cuanto a la prueba de integridad del epitelio alveolar se estableció que la K de los pacientes sin EPI fue de 1.1% por minuto  $\pm$  0.5 mientras que en los pacientes con enfermedad intersticial pulmonar la K fue de -2.67% por minuto  $\pm$  1 [p=0.0001].

El radioaerosol  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA fue anormal en el 100% (13/13) de los pacientes con enfermedad intersticial. De este grupo se excluyeron dos pacientes que habían recibido radioterapia en el tórax a los cuales no se les pudo comprobar mediante otros métodos diagnósticos compromiso del intersticio pulmonar. En estos últimos la prueba fue normal.

En el grupo control se determinó que el 72% (8/11) tuvieron la prueba normal. A este grupo se incluyó una paciente con patología pulmonar no intersticial que afectaba únicamente la pleura. Se excluyeron los dos controles fumadores en los cuales la prueba resultó ser anormal.

## 6. DISCUSION

En este estudio la prueba de integridad del epitelio alveolar detectó un 100% de los pacientes con compromiso intersticial pulmonar como resultado de diferentes patologías. En los controles la prueba fue normal en el 72%.

En cuanto a la  $DL_{CO}$  en nuestro grupo de estudio fue anormal en tan sólo el 10% 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 15% (2/13) de nuestros pacientes tenía compromiso intersticial difuso. Esto nos indica que la prueba de integridad del epitelio alveolar puede detectar compromiso localizado como ya ha sido demostrado en otros trabajos.<sup>12</sup>

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.

El resultado de la prueba con el radioaerosol  $^{99m}Tc$ -DTPA es independiente del sexo y la edad de la persona. Además, el valor de la K de depuración alveolar del radioaerosol  $^{99m}Tc$ -DTPA diferenció de manera estadísticamente significativa ( $p=0.0001$ ) los pacientes normales de los anormales.

Hemos realizado un estudio comparativo entre el radioaerosol  $^{99m}Tc$ -DTPA y la  $DL_{CO}$  encontrado diferencias en cuanto a la concordancia entre las dos pruebas, lo cual nos sugiere que la prueba de integridad del epitelio alveolar mediante medicina nuclear, es útil para evaluar los pacientes con compromiso del intersticio pulmonar.

Es posible que en la evaluación de un paciente con enfermedad restrictiva pulmonar el utilizar en conjunto estos métodos diagnósticos no aproxime a la certeza del diagnóstico sin necesidad de ser invasivos. 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  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA.

La prueba de integridad alvéolo-capilar es un método sensible con baja especificidad para detectar compromiso intersticial y se requiere ampliar la muestra para concluir algo definitivo.

**Agradecimientos:** A Yaneth Fandiño y Valentina Mojica 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 Fosso por su revisión y análisis estadístico.

## BIBLIOGRAFIA

1. Ilowite Jonathan, Bennett William, Sheetz Maurice, et al. Permeability of the Bronchial Mucosa to  $^{99m}\text{Tc}$ -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.  $^{99m}\text{Tc}$ -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  $^{99m}\text{Tc}$ -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  $^{67}\text{Ga}$  Citrate and Clearance of Inhaled  $^{99m}\text{Tc}$ -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  $^{99m}\text{Tc}$ -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. Assessment of Alveolar Epithelial Permeability in Progressive Systemic Sclerosis (PSS) Using  $^{99m}\text{Tc}$ -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  $^{99m}\text{Tc}$ -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  $^{99m}\text{Tc}$ -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. Kreisman Harvey and Wolkove Norman. Pulmonary Toxicity of Antineoplastic Therapy. *Semin Oncol* 1992 Oct; 19(5):508-20.
14. Hughes JMB. Radionuclides and the Lung: Past, Present and Future. *AJR* 1990 Sep; 155:455-63.
15. Coates Geoffrey and O'Brodovich Hugh. Measurement of Pulmonary Epithelial Permeability with  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA Aerosol. *Semin Nucl Med* 1986 Oct; 26(4):275-84.
16. 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.
17. Bourke SJ, Banham SW, Mckillop JH and Boyd G. Clearance of  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA in Pigeon Fanciers's Hypersensitivity Pneumonitis. *Am Rev Respir Dis* 1990 Nov; 142(5):1168-71.
18. Mason GR, Uszler JM, Effros RM, et al. Rapidly Reversible Alterations of Pulmonary Epithelial Permeability Induced by Smoking. *Chest* 1983 Jan; 83(1):6-11.
19. Reynolds Herbert Y. Interstitial Lung Disease. In: Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher K, et al, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 129 Edition. McGraw-Hill, Inc (USA) 1991 Chapter 211:1082-5.
20. Cadman Edwin C and Durivage Henry J. Cancer Chemotherapy. In: Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher K, et al, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 129 Edition. McGraw-Hill, Inc (USA) 1991 Chapter 301:1590-4.
21. Lowitz Barry and Casciato Dennis. Cancer Chemotherapeutic Agents. In: Casciato DA and Lowitz BB, eds. *Manual of Clinical Oncology*. 29 Edition. Little, Brown and Company (Boston/Toronto). 1989 Chapter 3:35-6.
22. Gordon DeFuey E. Evaluation of Cardiac Function With Radionuclides. In: Gottschalk A, Hoffer P and Potchen EJ, eds. *Diagnostic Nuclear Medicine*. 29 Edition. Williams & Wilkins (Baltimore) 1988 Chapter 22:383.
23. 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.
24. Bennett William D and Ilowite Jonathan S. Dual Pathway Clearance of  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA from the Bronchial Mucosa. *Am Rev Respir Dis* 1989 May; 139(5):1132-38.

25. Jones JG, Minty BD, Lawler P, et al. Increased Alveolar Epithelial Permeability in Cigarette Smokers. *Lancet* 1980 Jan; I(8158):66-8.
26. 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.
27. 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.
28. Minty BD, Royston D, Jones JG, et al. The Effect of Nicotine on Pulmonary Epithelial Permeability in Man. *Chest* 1984 Jul; 86(1):72-74.
29. White Dorothy A and Stover Diane E. Severe Bleomycin-Induced Pneumonitis. Clinical Features and Response to Corticosteroids. *Chest* 1984 Nov; 86(5):723-8.
30. 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.
31. Anazawa Y, Isawa T, Teshima T, et al. Pulmonary Epithelial Permeability in Rats with Bleomycin-Induced Pneumonitis [Abstract]. *Nippon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1992 Jul; 30(7):1222-28.
32. Crapo Robert and Forster Robert E II. Carbon Monoxide Diffusing Capacity. *Clin Chest Med* 1989 Jun; 10(2):187-98.
33. Single-Breath Carbon Monoxide Diffusing Capacity (Transfer Factor). Recommendations for a Standard Technique. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:1299-1307.



Instituto Nacional de Cancerología



INC002542