

Departament de Medicina  
Universitat Autònoma de Barcelona

**Juan Gabriel Acosta Vélez.**

**Análisis in vivo de la vasculopatía arterial pulmonar  
mediante ultrasonido intravascular (IVUS) en pacientes  
con insuficiencia respiratoria crónica evaluados para  
trasplante pulmonar**

*Director: Dr. Enric Domingo Ribas*

*German Zavala, Cristian Arredondo, Gerard Martí Aguasca, Manuel Lopez  
Messeguer, Antonio Román.*

Treball de recerca  
Convocatòria de Setembre 2013

## **Annex 1**

### **CERTIFICAT DEL DIRECTOR O CO-DIRECTOR DEL TREBALL DE RECERCA**

Professor Enric Domingo Ribas, del Departament de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona i Adjunt del Servei de Cardiologia de l'Hospital Vall d'Hebron de Barcelona, FA CONSTAR, que el treball titulat "Análisis in vivo de la vasculopatía arterial pulmonar mediante ultrasonido intravascular (IVUS) en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica evaluados para trasplante pulmonar" ha estat realitzat sota la meua direcció pel llicenciat Juan Gabriel Acosta Vélez, trobant-se en condicions de poder ser presentat com a treball d'investigació de 12 crèdits, dins el programa de doctorat en Medicina Interna (curs 2012-2013), a la convocatòria de setembre.

Barcelona, 30 d'agost de dos mil tretze.

## ÍNDICE

A. Resumen.....	3
B. Antecedentes.....	4
C. Hipótesis, objetivos, metodología .....	7
D. Resultados.....	10
– <i>Comparativa de variables clínicas y hemodinámicas entre pacientes con HTP primaria y controles sanos.</i>	
– <i>Comparativa de variables clínicas y hemodinámicas entre pacientes con EPOC, respecto de la presencia de HTP.</i>	
– <i>Comparativa de variables clínicas y hemodinámicas entre pacientes con EPID, respecto de la presencia de HTP.</i>	
– <i>Análisis del remodelado funcional y estructural según la enfermedad de base (EPOC vs EPID).</i>	
– <i>Análisis según el porcentaje de fibrosis.</i>	
– <i>Análisis según el módulo elástico.</i>	
E. Discusión.....	15
F. Conclusiones.....	17
G. Bibliografía.....	18

## **Análisis in vivo de la vasculopatía arterial pulmonar mediante ultrasonido intravascular (IVUS) en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica evaluados para trasplante pulmonar**

### **RESUMEN**

**Objetivos:** Evaluar el remodelado estructural y funcional de las arterias pulmonares en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica severa a través ecografía intravascular (IVUS), y correlacionar con la patología respiratoria basal, variables clínicas y hemodinámicas.

**Pacientes y métodos:** Se incluyeron 80 pacientes con insuficiencia respiratoria crónica en evaluación pre-trasplante pulmonar que se distribuyeron en cuatro grupos: *EPOC con HTP*(n:19), *EPOC sin HTP*(n:20), *EPID con HTP*(n:21), *EPID sin HTP*(n:21). Se incluyeron 18 pacientes con HTP primaria y 10 controles sanos. Hipertensión pulmonar (HTP) se definió como una PAPm (presión arterial pulmonar media)  $\geq 25$ mmHg. A los pacientes incluidos se les realizó cateterismo cardiaco derecho e IVUS de una arteria pulmonar de mediano calibre. Se analizaron las siguientes variables: PAPm, gasto cardiaco, índice cardiaco, presión auricular derecha, SatO<sub>2</sub> local y SatO<sub>2</sub> mixta en AD, resistencia vascular pulmonar (RVP), presión capilar pulmonar (PCP). A través del IVU se determinó el remodelado funcional (módulo elástico, pulsatilidad) y estructural (fibrosis). Como variables clínicas se incluyó la clase funcional, 6 m *walking test*, presencia de IC derecha, IMC, TAPSE, pO<sub>2</sub>, pCo<sub>2</sub>, CVF, VEF1, difusión de CO.

**Resultados:** La fibrosis arterial estimada por IVUS fue mayor en los pacientes con EPOC vs EPID (21.04 $\pm$ 6.1, 16.8 $\pm$ 6.72, p 0.046). La rigidez arterial determinada mediante el módulo elástico fue mayor en los pacientes con EPID vs EPOC (121.9 $\pm$ 75, 88.3 $\pm$ 52, p 0.024).

**Conclusión:** En los pacientes con insuficiencia respiratoria crónica severa, independientemente de la presencia de hipertensión pulmonar, se evidencia una vasculopatía arterial pulmonar severa con un alto grado de remodelado funcional y estructural. Los pacientes con EPOC presentan mayor grado de fibrosis mientras que los pacientes con EPID presentan una mayor rigidez arterial pulmonar.

## ANTECEDENTES

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) constituyen dos de las principales causas de insuficiencia respiratoria crónica severa que deriva en la realización de trasplante pulmonar. En España, según datos del Estudio EPI-SCAN, la prevalencia de EPOC llega a ser del 10.2% entre la población de 40-80 años de edad, el 5.2% de los cuales se encuentra en el rango severo/muy severo de la enfermedad (1). En el caso de las EPID, los estudios epidemiológicos realizados son escasos y en general difieren en metodología, definición y clasificación por lo que resulta difícil extraer conclusiones. En España se han llevado a cabo 3 estudios, uno de ellos de ámbito nacional, revelando una incidencia de EPID de 7,6 casos/100.000 habitantes, siendo el grupo más frecuente el de las *neumopatías intersticiales idiopáticas*: fibrosis pulmonar idiopática (FPI) 29,5%, sarcoidosis 15,2%, EPID asociada a conectivopatías 13,3%. (2,3,4,5). *Tabla 1.*

<b>Neumonías intersticiales idiopáticas.</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Fibrosis pulmonar idiopática (FPI)</li><li>• Neumonía intersticial aguda (NIA)</li><li>• Neumonía intersticial no específica (NINE)</li><li>• Bronquiolitis respiratoria con enfermedad pulmonar intersticial (BR/EPID)</li><li>• Neumonía intersticial descamativa (NID)</li><li>• Neumonía organizada criptogenética (NOC)</li><li>• Neumonía intersticial linfocítica (NIL)</li></ul>
<b>De causa conocida o asociadas</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Asociadas a enfermedades del colágeno</li><li>• Causadas por polvos inorgánicos (neumoconiosis)</li><li>• Inducidas por fármacos y radioterapia</li><li>• Causadas por polvos orgánicos (alveolitis alérgicas extrínsecas)</li><li>• Asociadas a enfermedades hereditarias (enfermedad de Hermansky-Pudlak, etc.)</li></ul>
<b>Primarias o asociadas a otros procesos no bien definidos</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Sarcoidosis</li><li>• Proteínosis alveolar</li><li>• Microlitiasis alveolar</li><li>• Linfangiomiomatosis</li><li>• Eosinofilia pulmonares</li><li>• Histiocitosis X (granulomatosis de células de Langerhans)</li><li>• Amiloidosis</li><li>• Otras EPID</li></ul>

*Tabla 1. Clasificación de las EPID.*

En el primer informe de resultados del registro español de trasplante pulmonar (6) se describe la actividad realizada entre 2006 y 2010. Durante estos 5 años se realizaron en total 1000 trasplantes pulmonares, siendo la EPOC y la fibrosis pulmonar idiopática la causa responsable en el 60% de los casos. El trasplante unilateral predomina en los pacientes con fibrosis pulmonar, aunque con un ligero aumento del trasplante bipulmonar en los últimos años. En el enfisema/EPOC el reparto es de casi el 50% para cada tipo de procedimiento. En un registro de de la Sociedad Internacional de Trasplante Cardíaco y Pulmonar (ISHLT) el 56% de los pacientes con EPOC recibieron un trasplante bipulmonar y el 44% unipulmonar (7).

Durante el año 2012 el EPOC y la EPID representaron el 38% y 36% de las causas de trasplante pulmonar respectivamente en España. *Figura 1.* La EPID contribuyó con el 42% de las causas de trasplante urgente. El 43.5% de los trasplantes realizados fue unipulmonar (8). En el Hospital Vall d'Hebron durante 2012 se llevaron a cabo 66 trasplantes pulmonares de los cuales 31 fueron unipulmonares y 35 bipulmonares. En el caso del EPOC (20 pacientes) se realizó trasplante bipulmonar en 17 casos. Un factor a favor de la realización de trasplante bipulmonar en EPOC es la supervivencia ligeramente superior a largo plazo, que se observa principalmente en pacientes menores de 60 años (9). En el caso de la EPID, durante mucho tiempo el trasplante unipulmonar fue el procedimiento de elección. En los últimos años, sin embargo, la proporción de trasplante bipulmonar en EPID va en aumento, alcanzando el 45% de los casos en registros internacionales (7). En el Hospital Vall d'Hebron durante el 2013 se trasplantaron 34 pacientes con EPID, la mayoría de los cuales recibió un trasplante unipulmonar (26 casos) (8). En un registro de la ISHLT publicado en 2007 que incluía los trasplantes realizados en pacientes con EPID desde 1990 hasta 2005, había una superioridad discreta en la supervivencia con el trasplante bipulmonar (9). Sin embargo, también se ha reportado mayor supervivencia con el trasplante unipulmonar en alguna serie (10).

Los pacientes con hipertensión arterial pulmonar severa tienen mayor índice de mortalidad a 30 días tras la realización de trasplante pulmonar y tienen mejores resultados tras la realización de trasplante bipulmonar en comparación con el unipulmonar (9,11). Es probable que el grado de vasculopatía arterial pulmonar pretrasplante juegue un papel en la evolución postquirúrgica de pacientes con HTP sometidos a trasplante pulmonar, sin embargo no se dispone de estudios que relacionen el grado de vasculopatía arterial pulmonar pretrasplante con el resultado post intervención.

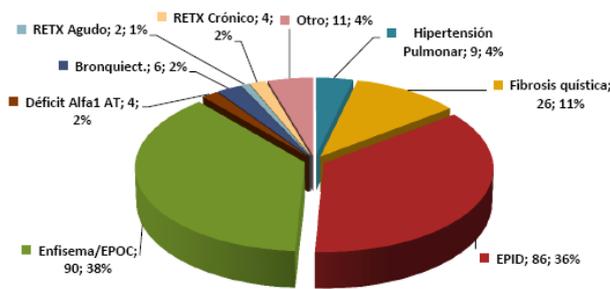


Figura 1. Porcentaje de trasplantes pulmonares según etiología durante 2012 en España.

Las alteraciones en las propiedades elásticas de la arteria pulmonar han sido ampliamente descritas en casos de hipertensión pulmonar, relacionándose con un aumento significativo de la morbimortalidad (12,13). Se sabe que la rigidez arterial pulmonar, determinada a través de parámetros establecidos (*pulsátilidad, compliance, distensibilidad, módulo elástico*, etc), se incrementa de forma temprana en el curso de la hipertensión pulmonar, y que valores alterados pueden detectarse incluso en casos en que las cifras elevadas de presión arterial pulmonar se detectan sólo durante el ejercicio. Se ha sugerido por tanto un papel adyuvante de la rigidez arterial pulmonar en el desarrollo de hipertensión pulmonar y de disfunción ventricular derecha (14,15). A la fecha no se han llevado a cabo estudios similares en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica, orientados hacia el análisis de las propiedades elásticas de arteria pulmonar, independientemente de la presencia o no de hipertensión pulmonar.

En pacientes afectados de insuficiencia respiratoria crónica, la hipoxia conlleva un remodelado vascular específico tanto a nivel de las arterias de gran calibre como a nivel distal, que incluye una respuesta inflamatoria local y la “muscularización” de las vasculatura distal. El remodelado vascular asociado a hipoxia crónica se ha relacionado con el desarrollo de hipertensión pulmonar (17) y ésta a su vez se ha relacionado con menor tolerancia al ejercicio, disfunción ventricular derecha y alteraciones en el intercambio gaseoso (18,19). Se desconoce el significado clínico de la respuesta hipertensiva pulmonar al ejercicio en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica sin hipertensión pulmonar basal y su probable relación con alteraciones en las propiedades elásticas de las arterias pulmonares.

El estudio de las propiedades elásticas de arteria pulmonar se ha llevado a cabo principalmente mediante la asociación entre cateterismo derecho-RMN (realizada lo más próximo posible al cateterismo), tomografía de coherencia óptica intravascular y recientemente mediante ultrasonido intravascular (IVUS) (14, 15, 19, 20). Éste último ha sido validado como un método confiable para describir la morfología de los vasos pulmonares y determinar la pulsatilidad arterial pulmonar (21).

## **HIPÓTESIS**

En los pacientes con insuficiencia respiratoria crónica severa se evidencian signos de vasculopatía arterial pulmonar avanzada, con alto grado de remodelado estructural y funcional, independientemente del grado de hipertensión pulmonar.

## **OBJETIVOS**

1. Identificar las características de la vasculopatía arterial pulmonar en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica en evaluación para trasplante pulmonar determinado a través del remodelado funcional (pulsatilidad, módulo elástico) y del remodelado estructural (fibrosis).
2. Correlacionar el remodelado estructural y funcional con la patología neumológica subyacente (EPOC vs EPID), la presencia de hipertensión pulmonar, variables clínicas y hemodinámicas.

## **METODOLOGÍA**

*Diseño, participantes y medida de la muestra.*

Estudio observacional, prospectivo de una muestra de 80 pacientes evaluados para trasplante pulmonar, cuya patología de base era EPOC o EPID, a quienes se les realizó cateterismo cardíaco incluyendo IVUS de arterias pulmonares, independientemente del grado de hipertensión pulmonar. Se incluyeron igualmente un grupo de 18 pacientes con HTP primaria y 10 controles sanos sin patología respiratoria o HTP en quienes se había realizado cateterismo derecho por otros motivos.

### *Procedimientos.*

Se llevó a cabo una revisión de las historias clínicas y exploraciones complementarias realizadas a los pacientes dentro del protocolo de valoración pretransplante. De estos datos, se han definido una serie de variables clínicas, ecocardiográficas y hemodinámicas:

#### Variables clínicas:

- Analíticas: IMC (índice de masa corporal), Gasométricas: pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub>
- Clínicas: Insuficiencia cardiaca derecha.
  - Capacidad de esfuerzo:
    - 6m Walking Test: Distancia en metros recorrida durante 6 minutos de marcha.
    - Clase funcional (NYHA).
  - Pruebas funcionales respiratorias: CVF, FEV<sub>1</sub>, difusión de CO<sub>2</sub>.

#### Variables ecocardiográficas:

- Parámetros de función de ventrículo derecho (TAPSE, DTI anillo tricuspídeo, dimensión de aurícula derecha y ventrículo derecho).
- Presión arterial pulmonar.

#### Variables hemodinámicas (Cateterismo derecho):

- Gasto cardiaco - índice cardiaco.
- Presión de aurícula derecha
- Saturación de oxígeno local (arteria pulmonar) y mixta (aurícula derecha).
- Presión capilar pulmonar (PCP).
- Presión arterial pulmonar (PAP)
- IVUS de arteria pulmonar de mediano calibre\*

\*A los pacientes incluidos se les practicó **ecografía intravascular (IVUS)** en una arteria pulmonar de mediano calibre (2-3mm) a nivel de lóbulos inferiores, mediante un catéter de ultrasonido de fase circunferencial de 3.5 French, 20 MHz (Endosonics Inc, Rancho Cordova, California USA). Los datos obtenidos del IVUS fueron analizados por dos observadores de forma ciega, consensuando en los casos de disparidad..

A través del IVUS se determinaron las siguientes variables:

- Funcional:
  - Pulsatilidad:  $(D. \text{ sistólico} - D. \text{ Diastólico}) / D. \text{ Diastólico} \times 100$ .
  - Módulo elástico: Presión de pulso/pulsatilidad.
- Estructural:
  - Diámetro vascular.
  - Diámetro de la luz.
  - Grosor de pared (íntima + media)
  - Grosor de pared relativo (grosor medio/diámetro de la luz)
  - Diámetro de la luz en sístole y en diástole.

- Área de la pared.
- Área circunscrita por la membrana elástica externa (EEM)
- Porcentaje del área de la pared:  $\text{área de la pared}/\text{EEM} \times 100$ .
- Índice de excentricidad:  $\text{mínimo grosor de pared}/\text{máximo grosor de pared}$ .
- Porcentaje de fibrosis.

#### *Análisis estadístico*

Los resultados se presentan como media, desviación estándar, mediana para variables continuas y como porcentaje en las variables discretas. La comparación entre variables se realizó mediante el test de *t de Student*.

Se agrupó la cohorte en dos grupos: Pacientes afectos de EPOC y pacientes afectos de EPID. Estos grupos se subdividieron a su vez en dos subgrupos: EPOC con hipertensión pulmonar, EPOC sin hipertensión pulmonar, EPID con hipertensión pulmonar y EPID sin hipertensión pulmonar. La variable de interés fue la presencia de remodelado funcional (pulsatilidad, módulo elástico) y remodelado estructural (fibrosis) a nivel de arterias pulmonares de mediano calibre. Se analizó igualmente la distribución de variables clínicas y hemodinámicas entre los grupos. Posteriormente se agrupó a los pacientes según el grado fibrosis y según el valor del módulo elástico para correlacionar con variables clínicas y hemodinámicas. No se realizó ningún tipo de análisis de supervivencia.

#### *Protección de datos personales*

La identificación de los pacientes se hizo mediante el número de historia clínica, sin utilizar nombre y apellidos en ningún documento ni archivo excel. Sólo los investigadores del estudio tuvieron acceso a la base de datos y se comprometieron a preservar la confidencialidad de los mismos y el anonimato de los sujetos participantes. Dadas estas condiciones la confidencialidad de los datos está garantizada.

## RESULTADOS

Se incluyeron en total 108 pacientes, distribuidos de la siguiente forma:

- Grupo 1: *EPOC sin HTP* (19 pacientes)
- Grupo 2: *EPOC con HTP* (20 pacientes)
- Grupo 3: *EPID sin HTP* (21 pacientes)
- Grupo 4: *EPID con HTP* (20 pacientes)
- Grupo 5: *HTP* (18 pacientes)
- Grupo 6: *controles sanos* (10 pacientes)

Todos los pacientes se sometieron a cateterismo cardiaco derecho e izquierdo e IVUS de una arteria pulmonar elástica de lóbulos inferiores, de tamaño mediano (2-3mm en promedio).

### *Comparativa de variables clínicas y hemodinámicas entre pacientes con HTP primaria y controles sanos.*

	Edad	Sexo H/M	NYHA II/III	6m WT	IC (l/min/m <sup>2</sup> )	PAPm (mmHg)*	PCP	RVP (Woods)*	IVUSp (%)*	ME (mmHg)*
<b>HAP 1° (n: 18)</b>	51±3.7	7/11	10/8	390±26	2.3±0.17	52±4	10.3±1.0	12±1.7	33±4.8	184±25
<b>Sanos (n:10)</b>	51±1.8	4/6	ND	ND	2.6±0.04	15±10	8.8±0.6	3±0.3	52±2.5	21±1.9

Tabla 2. Características del grupo de pacientes con HTP 1° y del grupo de pacientes sanos. *HTP*: hipertensión pulmonar; *WT*: walking test; *IC*: índice cardiaco; *PAPm*: presión arterial pulmonar media; *PCP*: presión de enclavamiento pulmonar; *RVP*: resistencia vascular pulmonar; *IVUSp*: pulsatilidad determinada mediante IVUS; *ME*: módulo elástico.

\* $p < 0.05$ .

La *tabla 2* contiene la información referente a las variables sociodemográficas, clínicas y hemodinámicas de los pacientes con HTP primaria (grupo 5) y de los controles sanos (grupo 6).

Como era de esperar las características del grupo de pacientes sanos son claramente diferentes del resto de los grupos. Los pacientes con HTP primaria tenían una PAP media de 52mmHg, sin existir diferencias entre los grupos respecto a las determinaciones de índice cardiaco y PCP. En los controles sanos no se dispone del valor del 6m walking test.

Existe una diferencia estadísticamente significativa entre los valores de resistencia vascular pulmonar, pulsatilidad y módulo elástico entre el grupo de pacientes con hipertensión pulmonar primaria y los pacientes sanos.

**Comparativa de variables clínicas y hemodinámicas entre pacientes con EPOC, respecto de la presencia de HTP.**

	Edad	Sexo H/M	NYHA II/III/IV	IMC	6m WT	IC (l/min/m <sup>2</sup> )	PAPm (mmHg)*	PCP*	RVP (Woods)	IVUSp (%)	ME (mmHg)	Fibrosis	pO <sub>2</sub>	pCO <sub>2</sub>	CFV (L)	FEV1 (L)
<b>EPOC no HTP (n:19)</b>	59±3	13/6	2/17/0	23±5	290±100	2.38±0.52	<b>21±3</b>	<b>11±3</b>	2.6±1.3	22.2±12	93.99±64	19±6	65±8	42±9	1.8±0.8	0.76±0.28
<b>EPOC HTP (n:20)</b>	60±3	17/3	2/16/2	25±4	276±101	2.41±0.58	<b>34±6</b>	<b>17±4,1</b>	4.4±4	27.1±11	82.9±39	22±6	63±13	47±12	1.8±0.8	0.89±0.43

Tabla 3. Características del grupo de pacientes con EPOC sin HTP y del grupo de pacientes con EPOC + HTP. Análisis univariado en EPOC según la presencia de HTP.

HTP: hipertensión pulmonar; WT: walking test; IC: índice cardiaco; PAPm: presión arterial pulmonar media; PCP: presión de enclavamiento pulmonar; RVP: resistencia vascular pulmonar;

IVUSp: pulsatilidad determinada mediante IVUS; ME: módulo elástico; CFV: capacidad vital forzada; FEV1: volumen espiratorio forzado en 1 segundo.

\*p<0.05.

En los pacientes con EPOC agrupados según la presencia de HTP, no existen diferencias estadísticamente significativas respecto de la clase funcional, TAPSE, IMC, 6m WT, índice cardiaco, RVP, valores gasométricos de pO<sub>2</sub> y pCO<sub>2</sub>, valores de CFV y FEV1. No se objetivaron diferencias en el remodelado funcional (IVUSp, módulo elástico) o estructural (fibrosis) respecto de la presencia de hipertensión pulmonar. Se evidenció una diferencia estadísticamente significativa respecto de la PCP entre ambos grupos. (Tabla 3).

**Comparativa de variables clínicas y hemodinámicas entre pacientes con EPID, respecto de la presencia de HTP.**

	Edad	Sexo H/M	NYHA II/III/IV	IMC	6m WT*	IC (l/min/m <sup>2</sup> )	PAPm (mmHg)*	PCP (mmHg)	RVP (Woods)*	IVUSp (%)	ME (mmHg)	pO <sub>2</sub>	pCO <sub>2</sub>	CFV (L)	FEV1 (L)
<b>EPID no HTP (n:21)</b>	60±7	10/11	5/15/1	27±4	<b>348±63</b>	2.5±0.5	<b>20±3</b>	8±4	<b>2.6±1.3</b>	22.6±12	107±72	66±12	39.5±3	1.88±0.72	1.55±0.59
<b>EPID HTP (n:20)</b>	60±6	12/8	2/18/0	25±3	<b>292±83</b>	2.36±0.5	<b>33.5±10</b>	10±4	<b>4.9±1.7</b>	27.3±18	136±78	58±11	39.8±9	2.04±0.9	1.6±0.71

Tabla 4. Características del grupo de pacientes con EPID sin HTP y del grupo de pacientes con EPID + HTP. Análisis univariado en EPID según la presencia de HTP. HTP: hipertensión pulmonar;

WT: walking test; IC: índice cardiaco; PAPm: presión arterial pulmonar media; PCP: presión de enclavamiento pulmonar; RVP: resistencia vascular pulmonar; IVUSp: pulsatilidad determinada mediante IVUS; ME: módulo elástico; CFV: capacidad vital forzada; FEV1: volumen espiratorio forzado en 1 segundo.

\*p<0.05.

La causa más frecuente de EPID en nuestra serie fue la fibrosis pulmonar idiopática (24 pacientes). Respecto a la presencia de hipertensión pulmonar, no hubo diferencias significativas en la clase funcional, TAPSE, IMC, índice cardiaco, PCP, pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub>, CFV o FEV<sub>1</sub>. No se objetivaron diferencias significativas en el remodelado funcional o estructural. Se documentó una diferencia estadísticamente significativa en la cantidad de metros recorridos en el *walking test* y los valores de resistencia vascular pulmonar. Respecto de la totalidad de pacientes con HTP, los valores de PAPm fueron similares en el grupo de pacientes con EPOC y en los pacientes con EPID. (Tabla 4).

***Análisis según del remodelado funcional y estructural según la enfermedad de base (EPOC vs EPID).***

	<b>EPOC</b>	<b>EPID</b>	<b><i>p</i>-valor</b>
<b>Fibrosis (%)</b>	21.04±6.1	16.8±6.72	<b>0.046*</b>
<b>IVUSp (%)</b>	24.76±12	24.9±15	0.96
<b>ME (mmHg)</b>	88.3±52	121.9±75	<b>0.024*</b>

Tabla 5. Análisis univariado según enfermedad de base independientemente de la presencia de HTP, en relación con el grado de fibrosis, IVUSp (pulsatilidad por IVUS) y EM (módulo elástico).

\**p*<0.05

En el análisis univariado según enfermedad de base se documentó un mayor grado de fibrosis arterial pulmonar en pacientes con EPOC y valores superiores de módulo elástico en pacientes con EPID, resultando ambas determinaciones estadísticamente significativas. No hubo diferencias respecto a la pulsatilidad determinada por IVUS entre los grupos. (Tabla 5).

### *Análisis según el porcentaje de fibrosis.*

	<b>Fibrosis &lt;20%</b>	<b>Fibrosis ≥ 20%</b>	<b>p-valor</b>
<b>GC (l/min)</b>	4.3±1.1	4.3±1.08	0.80
<b>PAPm</b>	27±9.8	27±9	0.98
<b>FVC (L)</b>	2,079±0.772	1,777±0.747	0.082
<b>VEF1 (L)</b>	1.327±0.707	1.078±0.606	0.098
<b>RVP (Woods)</b>	3.9±2.9	3.7±3.2	0.73
<b>PCP (mmHg)</b>	11±4	12±5	0.33
<b>IVUSp</b>	23.7±14	26.2±12.9	0.42
<b>ME (mmHg)</b>	116±69	92±62	0.10

Tabla 6. Análisis univariado según el porcentaje de fibrosis.

Para el análisis respecto al grado de fibrosis se agrupó a los pacientes en dos grupos teniendo en cuenta la media del porcentaje de fibrosis de la totalidad de los pacientes incluidos (fibrosis <20% y fibrosis ≥ 20%). No se registraron diferencias estadísticamente significativas en el gasto cardíaco, PAPm, FVC, VEF1, RVP, PCP, IVUSp o módulo elástico. Sin embargo en los pacientes con mayor grado de fibrosis (>20%) hubo una tendencia a menores niveles de CVF y VEF1. (Tabla 6)

### *Análisis según el módulo elástico.*

	<b>ME mmHg (&lt;100)</b>	<b>ME mmHg (≥ 100)</b>	<b><i>p</i>-valor</b>
<b>GC (l/min)</b>	4.1±1.0	4.5±1.1	0.053
<b>PAPm</b>	25.4±6	29.2±11	0.068
<b>Fibrosis %</b>	19±7	17±5	0.21
<b>FVC (L)</b>	1,93±0.78	1,95±0.76	0.91
<b>VEF1 (L)</b>	1.12±0.65	1.32±0.68	0.18
<b>RVP (Woods)</b>	3.4±1.7	4.3±4.2	0.21
<b>PCP (mmHg)</b>	12±5	11±4	0.51
<b>IMC</b>	24.5±4.7	26.6±4.3	0.05

Tabla 7. Análisis univariado según el módulo elástico.

Se agrupó a los pacientes en dos grupos teniendo en cuenta la media de los valores de módulo elástico (ME <100 y ME ≥ 100) de pacientes con EPOC y EPID. La media de ME en grupo de pacientes sanos es de 21±1.9 mmHg. Se objetivó una tendencia a mayores valores de PAPm y de GC en el grupo de pacientes con ME >100mmHg. El IMC reportó valores que bordean la significancia estadística, aunque con mínimas diferencias entre los grupos, siendo el IMC ligeramente superior para los pacientes con ME >100mmHg. No se registraron diferencias en el porcentaje de fibrosis, CVF, VEF1, RVP o PCP. (Tabla 7)

## DISCUSIÓN

Tal como era de esperar, las variables fueron claramente diferentes en el grupo de pacientes sanos respecto del resto de los grupos. Al correlacionarlo con el grupo de pacientes con HTP primaria destacan la menor pulsatilidad y mayores valores de módulo elástico en los pacientes con HTP primaria respecto al grupo de pacientes sanos, similar a lo descrito previamente por M. T. Lau (14) y Rodées- Cabau (20). La rigidez arterial pulmonar en pacientes con HTP se ha relacionado con sobrecarga ventricular derecha y con un aumento en la mortalidad (12,13). En el actual estudio no se ha relacionado la presencia de HTP con disfunción ventricular derecha.

En el grupo de pacientes con EPOC agrupados según la presencia de HTP definida como PAPm >25mmHg, fueron poco frecuentes los valores de PAPm severamente elevados, con la mayoría de pacientes ubicados en el rango entre 25-25mmHg y sólo un paciente con PAPm >50mmhg. En el análisis univariable destacan los valores más elevados de PCP en pacientes con HTP (11 vs 17mmHg) que alcanzan significancia estadística. Se ha descrito la relación entre HTP y disfunción diastólica del ventrículo izquierdo en pacientes con HTP primaria (22). En un estudio reciente realizado por el equipo del Hospital Bellvitge se documentó una relación entre la EPOC y la disfunción diastólica del VI, que en su caso fue independiente de la presencia de HTP determinada por métodos no invasivos (23). En dicho estudio se relaciona la disfunción diastólica en pacientes con EPOC con un empeoramiento en la capacidad funcional determinada por 6m *walking test* de la independientemente de la presencia de HTP, que no se evidenció en nuestro estudio. Sobre la relación entre capacidad de esfuerzo y HTP en pacientes con EPOC, Pynnaert et al (24), al igual que nuestro estudio no documentó diferencias respecto a las medidas de ejercicio. Por el contrario, en el estudio publicado por Sims (25) si se objetivó una relación entre mayores valores de PAPm y menor distancia recorrida en el 6m *walking test*.

En los pacientes con EPID se registró una diferencia estadísticamente significativa en los valores de resistencia vascular pulmonar (RVP) que podría contribuir a explicar la fisiopatología de la elevación la PAPm en nuestro grupo de pacientes con EPID. El desarrollo de HTP en EPID se ha relacionado con un proceso fibroproliferativo desproporcionado, entre otros procesos (26), sin embargo en nuestra serie de pacientes

con EPID no se evidenció una relación entre los valores de PAPm y el remodelado funcional o estructural.

La fisiopatología de la HTP en EPOC igualmente es compleja e incluye 3 mecanismos fisiopatológicos potenciales: la remodelación vascular por vasoconstricción hipóxica crónica, la reducción de vasos pulmonares secundaria a la destrucción del parénquima pulmonar y la trombosis pulmonar asociada a la inflamación vascular y disfunción endotelial (27,28). Si bien lo característico es que la HTP en EPOC sea precapilar, no es infrecuente ver asociada una PCP elevada por disfunción ventricular izquierda, como se ha mencionado anteriormente. La principal causa de aumento de la PAPm en EPOC es el incremento en la RVP, sin embargo, en nuestra serie de pacientes con EPOC llama la atención la ausencia de diferencias en RVP y la diferencia significativa en los valores de PCP que aboga por mecanismos menos frecuentes de aumento de la PAPm en nuestro grupo de pacientes con EPOC.

Uno de los principales hallazgos de nuestro estudio es la constatación de la existencia de un grado avanzado de vasculopatía arterial pulmonar en pacientes con insuficiencia respiratoria, independientemente de la presencia de HTP, que en el caso de la EPID se caracteriza por un mayor remodelado funcional (mayor módulo elástico) y en el caso del EPOC por mayores grados de fibrosis arterial (remodelado estructural). A nuestro conocimiento no se dispone de otros estudios que evalúen mediante IVUS las características de la vasculopatía arterial pulmonar en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica. Las características de dicha vasculopatía resultan similares a lo descrito previamente en pacientes con HTP primaria, en quienes se ha considerado un predictor de eventos adversos (14, 29).

No se documentó una relación significativa entre el porcentaje de fibrosis y las variables clínicas y hemodinámicas evaluadas, sin embargo a mayor grado de fibrosis se objetivó una tendencia a menores niveles de CVF y de VEF1. No hay una relación entre el remodelado funcional y el remodelado estructural en nuestra serie de pacientes.

Un hallazgo de difícil interpretación es la relación entre los valores de módulo elástico y el IMC. Se ha relacionado la presencia de obesidad con la rigidez arterial sistémica (30). A manera de hipótesis podría considerarse una posible relación entre la rigidez arterial

pulmonar y un mayor peso corporal. No es posible extraer conclusiones de dicho hallazgo aunque abre una puerta a hacia nuevas investigaciones sobre el tema. Hubo una tendencia hacia un mayor gasto cardiaco en pacientes con mayor módulo elástico, que sin embargo no se reproduce al analizar el índice cardiaco. Se documentó una clara tendencia a una PAPm más elevada en pacientes con ME >100 que probablemente no alcanzó significancia estadística debido al número de pacientes incluidos.

## CONCLUSIONES

En los pacientes con insuficiencia respiratoria crónica se observan grados avanzados de vasculopatía (determinados mediante IVUS) con características específicas según la enfermedad de base. En el caso del EPOC existe un remodelado principalmente de tipo estructural con grados avanzados de fibrosis, que son independientes de la presencia de hipertensión arterial pulmonar. En la EPID se aprecia un remodelado principalmente funcional con valores elevados de módulo elástico que hablan de un aumento de la rigidez arterial, que se acompaña de una tendencia a mayores niveles de PAPm.

El conocimiento de las características de la vasculopatía arterial pulmonar en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica en evaluación para trasplante pulmonar abre la puerta al estudio de su relación con el resultado posquirúrgico según el tipo de trasplante (unipulmonar vs bipulmonar) e igualmente podría contribuir a comprender la fisiopatología específica y la evolución del deterioro funcional y hemodinámico según la causa inicial de la insuficiencia respiratoria.

## BIBLIOGRAFÍA

- (1) M, Soriano JB, García-Río R, Muñoz L, Durán-Tauleria E, Sánchez G, et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax*. 2009;64:863-8.
- (2) Olivieri D, Du Bois RM. Interstitial lung diseases. *European Respiratory Monograph* 2000;5.
- (3) Selman M. Neumopatías intersticiales difusas. México DF: Médica. Panamericana, 1996.
- (4) American Thoracic Society/European Respiratory Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:646-64.
- (5) American Thoracic Society/European Respiratory Society. International multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165: 277-304.
- (6) Coll E, et al. Registro Español de Trasplante Pulmonar: primer informe de resultados (2006-2010). *Arch Bronconeumol*. 2013;49:70-8. - Vol. 49 Núm.02.
- (7) Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-eighth Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report-2011. *J Heart Lung Transplant* 2011;30:1104.
- (8) Informe Organización Nacional de Trasplante. Trasplante pulmonar 2012. <http://www.ont.es/home/Paginas/default.aspx>
- (9) Thabut EP, Christie JD, Ravaud P, et al. Survival after bilateral versus lung transplantation for patients with chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective analysis of registry data. *Lancet* 2008;371:744.
- (10) Meyers BF, Lynch JP, Trulock EP, et al. Single versus bilateral lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis: a ten-year institutional experience. *J. Thorac Surg* 2000;120:99.
- (11) Schaffer JM, Singh SK, Joyce DL, Reitz BA, Robbins RC, Zamanian RT, Mallidi HR. Transplantation for idiopathic pulmonary arterial hypertension:

- improvement in the lung allocation score era. *Circulation*. 2013 Jun 25;127(25):2503-13.
- (12) Mahapatra S, Nishimura RA, Sorajja P, Cha S, McGoon MD. Relationship of pulmonary arterial capacitance and mortality in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Feb 21;47(4):799-803.
- (13) Mahapatra S, Nishimura RA, Oh JK, McGoon MD. The prognostic value of pulmonary vascular capacitance determined by Doppler echocardiography in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006 Aug;19(8):1045-50.
- (14) Sanz J, Kariisa M, Dellegrottaglie S, Prat-González S, Garcia MJ, Fuster V, Rajagopalan S. Evaluation of pulmonary artery stiffness in pulmonary hypertension with cardiac magnetic resonance. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009 Mar;2(3):286-95.
- (15) Lau EM, Iyer N, Ilsar R, Bailey BP, Adams MR, Celermajer DS. Abnormal pulmonary artery stiffness in pulmonary arterial hypertension: in vivo study with intravascular ultrasound. *PLoS One*. 2012;7(3):e33331. doi: 10.1371/journal.pone.0033331. Epub 2012 Mar 30.
- (16) Stenmark KR, Fagan KA, Frid MG. Hypoxia-induced pulmonary vascular remodeling: cellular and molecular mechanisms. *Circ Res*. 2006 Sep 29;99(7):675-91.
- (17) Vonbank K, Funk GC, Marzluf B, Burian B, Ziesche R, Stiebellehner L, Petkov V, Habe P. Abnormal pulmonary arterial pressure limits exercise capacity in patients with COPD. *Wien Klin Wochenschr*. 2008;120(23-24):749-55.
- (18) Saggarr R, Lewis GD, Systrom DM, Champion HC, Naeije R, Saggarr R. Pulmonary vascular responses to exercise: a haemodynamic observation. *Eur Respir J*. 2012 Feb;39(2):231-4.
- (19) Swift AJ, Rajaram S, Condliffe R, Capener D, Hurdman J, Elliot C, Kiely DG, Wild JM. Pulmonary artery relative area change detects mild elevations in pulmonary vascular resistance and predicts adverse outcome in pulmonary hypertension. *Invest Radiol*. 2012 Oct;47(10):571-7.

- (20) Rodés-Cabau J, Domingo E, Román A, Majó J, Lara B, Padilla F, Anívarro I, Angel J, Tardif JC, Soler-Soler J. Intravascular ultrasound of the elastic pulmonary arteries: a new approach for the evaluation of primary pulmonary hypertension. *Heart*. 2003 Mar;89(3):311-5.
- (21) Ishii M, Kato H, Kawano T, Akagi T, Maeno Y, Sugimura T, Hashino K, Takagishi T. Evaluation of pulmonary artery histopathologic findings in congenital heart disease: an in vitro study using intravascular ultrasound imaging. *J Am Coll Cardiol*. 1995 Jul;26(1):272-6.
- (22) Kasner M, Westermann D, Steendijk P, Dröse S, Poller W et al. (2012) Left ventricular dysfunction induced by nonsevere idiopathic pulmonary arterial hypertension: A pressure-volume relationship study LV. *Am J Respir Crit Care Med* 186: 181-189.
- (23) Marta López-Sánchez, Mariana Muñoz-Esquerre, Daniel Huertas, José Gonzalez-Costello, Jesús Ribas, Federico Manresa, Jordi Dorca, Salud Santos. High Prevalence of Left Ventricle Diastolic Dysfunction in Severe COPD Associated with A Low Exercise Capacity: A Cross-Sectional Study. *PLoS One*. 2013; 8(6): e68034. Published online 2013 June 27. doi: 10.1371/journal.pone.0068034
- (24) Pynnaert C, Lamotte M, Naeije R. Aerobic exercise capacity in COPD patients with and without pulmonary hypertension. *Respiratory Medicine*. (2010) 104, 121-126.
- (25) Sims, MW, Margolis DJ, Localio AR, Panettieri RA, Kawut SM, Christie JD. Impact of pulmonary artery pressure on exercise function in severe COPD. *Chest*. 2009 Aug;136(2):412-9.
- (26) Smith JS, Gorbett D, Mueller J, Perez R, Daniels CJ. Pulmonary Hypertension and Idiopathic Pulmonary Fibrosis-A Dastardly Duo. *Am J Med Sci*. 2013 Jan 9. [Epub ahead of print]
- (27) Chaouat A, Naeije R, Weitzenblum E. Pulmonary hypertension in COPD. *Eur Resp J*. 2009;34:790.
- (28) Salisbury JP, Grignola JC, Pascal G, Domingo E, Parma G, Trujillo P, Gruss AI, Roman A, Curbelo P. Hipertensión pulmonar en la EPOC: puesta al día. *Rev Urug Cardiol* 2013;28:108-121.

- (29) Domingo E, Grignola JC, Aguilar R, Montero MA, Arredondo C, Vazquez M, Lopez-Meseguer M, Bravo C, Bouteldja N, Hidalgo C, Roman A. In vivo assesment of pulmonary arterial wall fibrosis by intravascular optical coherence tomography in pulmonary arterial hypertension: a new marker of adverse clinical follow up. *Open Respir Med J.* 2013 Apr 5;7:26-32.
- (30) Satoh N, Shimatsu A, Kato Y, Araki R, Koyama K, Okajima T, Tanabe M, Ooishi M, Kotani K, Ogawa Y. Evaluation of the cardio-ankle vascular index, a new indicator of arterial stiffness independent of blood pressure, in obesity and metabolic syndrome. *Hypertens Res.* 2008 Oct;31(10):1921-30.