

Early treatment of stage II sarcoidosis improves 5-years pulmonary function

Chest 2002; 121:24-31

Natalia Londoño Palacio*; Luis Fernando Giraldo**.

Autores

Anne Pietinalho, Pentti Tukiainen, Tari Haahtela, Tore Persson, Olof Selroos, and The Finnish Pulmonary Sarcoidosis Study Group.

Helsinki, Finlandia. Financiado por Astra Zeneca, Lund, Suecia.

Comentado por Dr. Albert Miller, director de neumología, Saint Vicent Catholic Medical Centres, Brooklyn Queens Region en Chest 2002, 121: 3-5.

Objetivo del estudio

Evaluar el pronóstico a cinco años de pacientes con diagnóstico menor de tres meses de sarcoidosis pulmonar estados I y II con tratamiento temprano con corticosteroides orales por tres meses seguido de corticoides inhalados (Budesonida) por 15 meses.

Diseño de estudio

Estudio clínico, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.

Dos fases: Tratamiento por 18 meses (corticoide oral por tres meses seguido de corticoide inhalado (Budesonida) por 15 meses versus placebo. Publicado en **Chest 1999; 116:424-431**. Oral pred-nisolone followed by inhaled budesonide in newly diagnosed pulmonary sarcoidosis: a double-blind, placebo-controlled multicenter study.

Tabla 1.

	Inicio	Inicio	18 meses	18 meses	5 años	5 años
	Corticost	Placebo	Corticost	Placebo	Corticost	Placebo
CVF (L)	4.48(0.88) (DE)	4.07	4.83(0.98) p=0.018	3.93	4.70(0.98) p=0.024	4.10
DLCO (mmol/min/kPa)	9.17(1.71)	8.65	10.05(1.93) p=0.034	8.50	9.73(2.38) p=0.028	8.45

Otra fase de seguimiento durante cinco años con tratamiento abierto a necesidad. Controles a los 24, 36, 48 y 60 meses, con Rx tórax, VEF₁, CVF, DLCO, ACE sérico, calcio sérico y urinario.

Métodos

Primera fase (18 meses de tratamiento): 189 pacientes mayores de 18 años con diagnóstico menor de tres meses de sarcoidosis pulmonar. 35 pacientes no completaron los 18 meses de tratamiento.

Segunda fase: inició con 154 pacientes de los cuales cinco no completaron el seguimiento.

Resultados

No hubo diferencias estadísticamente significativas en Rx tórax, CVF, DLCO, ACE sérico, calcio sérico ni urinario en los dos grupos estudiados (corticosteroides y placebo) en pacientes en estado I de Sarcoidosis.

En los pacientes en estado II (III) el grupo tratado con corticosteroides tuvo un aumento promedio en la CVF de 0.33L a los 18 meses, el cual se mantuvo a los cinco años. En el grupo placebo no hubo cambios. Respecto a la DLCO se observó aumento en el grupo tratado con corticosteroides mientras que en el grupo placebo se determinó disminución (Tabla 1).

* Internista - Neumóloga. Universidad de La Sabana.

** Internista - Neumólogo. Clínica Universitaria Teletón.

Durante la fase de seguimiento, del grupo que recibió corticosteroides, nueve pacientes discontinuaron el tratamiento y dos pacientes presentaron recaída a los cuales fue necesario reiniciarles tratamiento corticosteroide. Del grupo placebo, ninguno discontinuó el tratamiento pero a 16 pacientes que tuvieron recaída hubo que darles tratamiento con corticosteroides.

No hubo eventos adversos reportados durante la fase de seguimiento.

Conclusiones del estudio

Dado que en pacientes con sarcoidosis estado I no se logró demostrar cambios, se recomienda seguimiento clínico hasta documentar remisión espontánea o paso a otro estado.

En pacientes en estado II (III) de sarcoidosis, el inicio temprano de corticosteroides orales seguido de inhalados conlleva a mejoría en las pruebas de función pulmonar (CVF – DLCO).

Discusión

Múltiples estudios soportan el uso de corticosteroides, tanto sistémicos como inhalados bajo los siguientes argumentos: alivio de síntomas respiratorios, mejoría de la función pulmonar y de las anomalías en Rx tórax. Se ha sugerido que el tratamiento con corticosteroides influye celular y bioquímicamente sobre los mecanismos

inmunopatogénicos de la enfermedad. Esto también es soportado por la confirmación de recaídas luego de la discontinuación del tratamiento corticosteroide. Otros autores han demostrado beneficios de los corticosteroides bajo la premisa de que el objetivo de tratar pacientes con sarcoidosis debe ser retrasar la aparición de fibrosis pulmonar, así tengan o no síntomas. Otros estudios no han podido demostrar diferencias en la función pulmonar y los hallazgos radiológicos en pacientes con y sin tratamiento. Es así como algunos autores **Am J Respir Crit Care Med 1994; 149: 893-898** concluyen que el uso de corticosteroides se deberá restringir al alivio de síntomas. El origen de las discrepancias al respecto puede ser las diferencias metodológicas de los diferentes protocolos de estudios.

En un metaanálisis publicado en **JAMA 2002; 287:1301-1307**, realizado luego de la búsqueda sistemática de todas las publicaciones indexadas en MEDLINE, EMBASE, CINAHL, se encontró que los corticosteroides sistémicos mejoraban las alteraciones en la Rx tórax, CVF, DLCO, y concluyen que dado que los estudios con corticosteroides inhalados incluyen un pequeño número de pacientes mostrando resultados inconsistentes, es imposible sacar conclusiones definitivas sobre ellos.

Este artículo constituye la primera evidencia de peso, demostrando que el tratamiento de pacientes con sarcoidosis II, a base de corticosteroides orales seguidos por inhalados, produce una mejoría funcional respiratoria, sin producir eventos adversos de importancia.

The sarcoidosis health questionnaire. A new measure of health-related quality of life

Am J Respir Crit Care Med 2003; 168: 323-329

Autores

Christopher E. Cox, James F. Donohue, Cynthia D. Brown, Yash P. Kataria, Marc A. Judson. University of North Carolina, East Carolina University and Medical University of South Carolina.

Objetivos

Crear una herramienta de medición de calidad de vida particular para pacientes con sarcoidosis, acogiéndose a las normas generales para el desarrollo y validación de cuestionarios.

Diseño del estudio

Dos partes:

1. Creación del cuestionario SHQ (Sarcoidosis Health Questionnaire): a partir de entrevistas con 107 pacientes, revisión de la literatura y discusión con expertos de sarcoidosis se creó un cuestionario con 151 puntos. Usando metodología de impacto clínico y las respuestas del cuestionario de 149 pacientes, se logró reducir el número de puntos a 29, con tres dominios: funcionalidad diaria, física y emocional. Se ponderaron cada uno de los puntos.

2. Validación del cuestionario: se aplicó el cuestionario a 111 pacientes encontrándose buena validez de apariencia, de contenido, de criterio y de constructo basado en la comparación con otras herramientas de medición de calidad de vida.

Conclusiones del estudio

Se presenta el primer cuestionario validado de medición de calidad de vida específico para pacientes

con diagnóstico de sarcoidosis (SHQ) el cual ha demostrado confiabilidad y validez. Los autores sugieren que este instrumento de evaluación puede ser usado en la realización de estudios clínicos con el fin de medir el impacto que tenga algún tipo de intervención sobre la satisfacción del paciente con su vida.

Dentro de las ventajas que se exponen de este cuestionario están: que es corto, por tanto rápido de diligenciar (aproximadamente 10 minutos); no requiere supervisión, puede ser respondido por el paciente solo; la puntuación es fácil de obtener; es sensible en la detección de compromiso sistémico en sarcoidosis; incluye solamente puntos que pacientes con sarcoidosis consideraron importantes.

Sin embargo, es necesario esperar a ver los resultados con el tiempo a medida que se utiliza. Para el uso en otros países y otros idiomas se requieren nuevas validaciones.

Serum soluble interleukin-2 receptor measurement in patients with sarcoidosis. A clinical evaluation

Chest 2003; 124:186-195

Autores

Jan C. Grutters, Jean-marc Fellrath, Leontine Mulder, Rob Janssen, Jules M. M. Van Den Bosch, Heleen Van Velzen-blad.

Sint Antonius Hospital, Nieuwegein, Holanda. Lausanne, Suiza.

Objetivo del estudio

Determinar el valor clínico de la medición del nivel sérico del receptor soluble de interleuquina 2 (sIL-2R). Comparar diferentes marcadores de actividad de sarcoidosis con niveles séricos de sIL-2R. Determinar el valor de este receptor como índice de severidad de sarcoidosis al momento de hacer el diagnóstico y como índice predictor de severidad de enfermedad crónica. Determinar el valor clínico de la toma de una segunda muestra de sIL-2R.

Diseño de estudio

Estudio observacional descriptivo, de corte transversal, retrospectivo.

Métodos

Se tomaron al azar 47 pacientes con diagnóstico clínico e histopatológico de sarcoidosis en el hospital de referencia holandés. Todos los pacientes tenían actividad de la enfermedad definidas por reciente inicio o exacerbación de tos o disnea; síntomas sistémicos compatibles (fiebre, artralgias, compromiso de piel y ojos; reciente desarrollo de anomalías radiográficas; aumento del conteo de linfocitos T en BAL; nivel sérico de enzima convertidora de angiotensina elevado. Ninguno había recibido tratamiento con corticosteroides en los tres meses anteriores.

El criterio histopatológico para el diagnóstico de sarcoidosis fue la presencia de granulomas no caseificantes excluyéndose enfermedades granulomatosas de causa conocida.

A todos los pacientes se les clasificó, según los hallazgos radiológicos. Se les practicó pruebas de función pulmonar, BAL de lóbulo medio, ECA sérica, exámenes de sangre de rutina. Los niveles séricos de sIL-2R se determinaban por ELISA.

Resultados

Se encontró correlación positiva de sIL-2R con la presencia de linfocitosis T CD4 en BAL ($r = 0.53$ $p < 0.001$), así como en la relación CD4/CD8 en BAL ($r = 0.45$ $p = 0.002$). Pacientes con compromiso pulmonar únicamente, tuvieron niveles séricos de sIL-2R significativamente más bajos que aquellos con eritema nodoso quienes tuvieron niveles intermedios; los niveles más altos los tuvieron pacientes con compromiso extrapulmonar diferente a eritema nodoso. Todos estos valores aportaron resultados estadísticamente significativos. No se encontró correlación entre los niveles de sIL-2R y ECA sérica ($r = 0.20$ $p = 0.21$), recuento de CD8 en sangre ni en BAL.

No se encontró correlación entre compromiso de la función pulmonar ni radiológico con los niveles de sIL-2R ni de ECA sérica. Tampoco se encontró relación entre sIL-2 y respuesta al tratamiento.

Conclusiones del estudio

¿What is sarcoidosis?

Chest 2003; 124:367-371

Autor

Jerome M. Reich

Comentado por el Dr. Marc A. Judson en Chest 2003; 124: 6-8.

Diseño

Opinión de expertos.

El autor del editorial hace referencia a casos reales de algunos de sus pacientes quienes le preguntan

La asociación entre nivel sérico de sIL-2 y el grado de alveolitis linfocitaria en sarcoidosis puede llevarlo a ser considerado marcador biológico de la enfermedad. Al determinarse que pacientes con compromiso extrapulmonar tienen niveles más elevados que los que tienen sarcoidosis pulmonar, sIL-2R se plantea la hipótesis de su uso como marcador de severidad de sarcoidosis especialmente en pacientes sin evidencia de alveolitis de gran intensidad. No se encontró que los niveles de una segunda muestra de sIL-2 tuvieran correlación con cambios radiológicos.

Discusión

La explicación fisiopatológica de estos resultados puede basarse en la compartimentalización de los linfocitos T CD4 en los alvéolos pulmonares (alveolitis linfocítica) con lo cual se reduce su nivel en sangre periférica.

La debilidad de este estudio es que es retrospectivo, se necesitan estudios prospectivos para validar los resultados, los cuales de por sí son intermedios. Los autores opinan que la interpretación de los niveles séricos de sIL-2R en pacientes con sarcoidosis deben ser interpretados a la luz de los hallazgos clínicos, radiológicos y del BAL.

cuál pudo haber sido la causa de su enfermedad con la usual pregunta que talvez todos hemos recibido acerca de si tiene relación con el antecedente de exposición ocupacional a diferentes sustancias. El autor dice que él les responde a los pacientes que a pesar de que la etiología de la sarcoidosis aún permanece desconocida, no hay evidencia de que sea por exposición específica a alguna sustancia. Determina que hasta el momento la aparición de sarcoidosis requiere al menos de tres eventos a saber:

- Exposición a un antígeno.
- Inmunidad celular adquirida dirigida contra el

antígeno mediada por células presentadoras de antígeno y linfocitos T.

- Aparición de células efectoras inmunes que promueven una respuesta inflamatoria no específica.

El Dr. Reich expone el caso de una paciente joven con un cuadro febril, con infiltrados difusos en la radiografía de tórax y anomalías en las pruebas de función hepática. La biopsia hepática reportó granulomas no caseificantes compatibles con sarcoidosis sin evidencia de hongos. Luego de una semana de tratamiento con corticosteroides la paciente desarrolló una histoplasmosis diseminada, respondiendo bien al tratamiento con anfotericina B e Itraconazol. La paciente se ausentó del control por unos años, probablemente por estar asintomática y

reingresa con disnea y evidencia radiológica de sarcoidosis estado IV con un severo patrón restrictivo y una marcada disminución en la DLCO. Al reiniciársele corticosteroides sistémicos se le dio Itraconazol profiláctico y no hubo recaída de la histoplasmosis. Es conocido que histoplasmosis, tuberculosis y neoplasias son capaces de producir una respuesta inflamatoria sistémica con formación de granulomas no caseificantes.

Luego de un amplio análisis sugiere que la sarcoidosis representa una respuesta inmune idiosincrática a una variedad de antígenos y que los granulomas reflejan un anterior déficit de inmunidad celular. También, que en estados tempranos de sarcoidosis el tratamiento con corticosteroides sistémicos puede tener un efecto adverso a largo plazo.

Sildenafil for treatment of fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial

Lancet 2002; 360:895-900

Autores

Hossein Ardeschir Ghofrani, Ralph Wiedermann, Frank Rose, y cols.

University Hospital, Justus-Liebig-University, Huesen, Germany.

Comentado por el Dr. Reed A. Dweik en Lancet 2002; 360:886-887.

Objetivos

Comparar los efectos agudos del sildenafil, óxido nítrico y epoprostenol en pacientes con hipertensión pulmonar secundaria a fibrosis pulmonar.

Diseño del estudio

Experimento clínico aleatorizado, controlado, análisis intención a tratar.

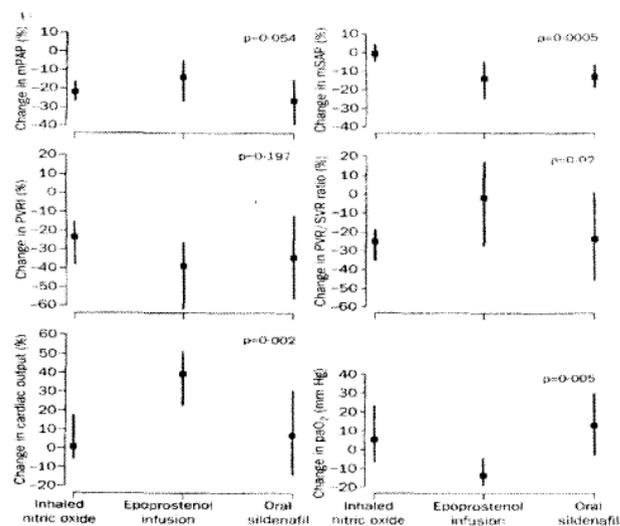
Métodos

Se tomaron 16 pacientes con hipertensión pulmonar severa secundaria a fibrosis pulmonar (7-FPI, 3-

CREST, 2-esclerosis sistémica, 2-silicosis, 2-AEA). Se descartaron otras causas de hipertensión pulmonar como TEP. Se les realizaron mediciones hemodinámicas y V/Q al inicio y al final de la intervención. Durante el procedimiento se les administró oxígeno manteniéndose saturación arterial > 88%. Cada uno de los pacientes recibió inicialmente NO inhalado, obteniéndose normalización de la hemodinamia. Luego de regresar los parámetros hemodinámicos a las cifras iniciales, se clasificaron de manera aleatoria los pacientes: ocho recibieron infusión endovenosa de epoprostenol con aumento progresivo de la dosis hasta reducir la PMAP < 70 mm Hg o hasta que aparecieran efectos secundarios y ocho recibieron dosis única de 50 mg de sildenafil oral.

Se parte de la base que el tratamiento vasodilatador (para el manejo de la hipertensión pulmonar) en fibrosis pulmonar, puede llevar a mayor desequilibrio V/Q pulmonar con aumento del cortocircuito pulmonar al aumentar la perfusión de zonas pulmonares más ventiladas. En hipertensión pulmonar secundaria la inhalación de óxido nítrico no resulta ser práctica, se necesita una opción de tratamiento efectivo.

Resultados



Conclusiones

El sildenafil produce una vasodilatación pulmonar selectiva y mejora el intercambio gaseoso en pacientes con fibrosis pulmonar severa e hipertensión pulmonar secundaria (por aumento en la perfusión de las áreas mejor ventiladas).

Raed A. Awelk, en su comentario del artículo (Lancet 2002; 360: 886-887) concluye que en la actualidad, sildenafil es la mejor opción oral disponible como vasodilatador pulmonar selectivo, pero que las investigaciones continúan.

Transforming grow factor B1 gen polymorphisms are associated with disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis

Am J Respir Crit Care Med 2003; 168: 431-435.

Comentado por Moira K.B. White. Am J Respir Crit Care Med 2003; 168: 411

Autores

Antoni Xaubet, Alejandra Marin-Arguedas, Sergio Lario y cols.

Barcelona, Madrid, Badalona, Sevilla.

Comentado por Moira K.B. Whyte, University of Sheffield, United Kingdom.

Objetivos

Investigar la asociación entre polimorfismos del gen TGF-B1 en los codones 10 y 25 y la susceptibilidad de desarrollar FPI y la progresión de la enfermedad.

Diseño del estudio

Observacional analítico, casos y controles.

Métodos

Se compararon 140 sujetos sanos (controles) con 128 pacientes con Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI) sin tratamiento, de los cuales se logró seguimiento a 30 meses de 110 pacientes.

Resultados

Se encontró una diferencia significativa entre cambios en $D(A-a)O_2$ durante el seguimiento de pacientes con el Pro alelo en codón 10 comparado con los que no tenían este alelo. Lo mismo en los cambios de CVF. En el análisis univariable, la presencia de genotipos Leu/Pro y Pro/Pro en codón 10 fue asociada significativamente con un aumento en la $D(A-a)O_2$ durante el seguimiento y la presencia de Pro alelo en codón 10 se correlacionó significativamente con el aumento en la $D(A-a)O_2$. El análisis multivariable arrojó una asociación significativa en la presencia de genotipos Leu/Pro y Pro/Pro con el aumento de la $D(A-a)O_2$. (Tabla 1).

Tabla 1.

	Pro +	Pro -	Valor de p
Pacientes, n	70	40	
CVF (%)	-0.60± 1.36	-0.11± 1.43	0.053
DLCO (%)	-1.05± 2.49	-0.76± 1.37	No significativo
D(A-a)O ₂ (mm Hg)	0.42± 0.68	-0.17± 0.81	0.002

Discusión

Esta es la primera evidencia de que el gen TGF-B1 es un determinante potencial en la progresión de la FPI. Surge la hipótesis de que sea un marcador biológico de actividad de la enfermedad, permitiendo la identificación de pacientes con rápida progresión de la FPI que podrían beneficiarse de terapia anticitoquinas o trasplante pulmonar temprano, sin embargo, se requiere más investigación al respecto. Una deficiencia importante del estudio fue la ausencia de medición sérica de TGF-B1 en sangre (solo en pulmón).

Conclusiones

Los hallazgos sugieren que el polimorfismo del gen TGF-B1 en codones 10 y 25 no predispone al desarrollo de FPI, pero sí afecta la progresión de la enfermedad.

El codón 10 Pro allele fue asociado con más rápido deterioro de la función pulmonar, con aumento significativo de la D(A-a)O₂ lo que refleja un empeoramiento del intercambio gaseoso, sin embargo, no se evidenció reducción significativa de CVF ni DLCO.

The role of gastroesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis

Am J Med. 2003; 115 (3A): 60S-64S.

Autor

Ganesh Raghu

Diseño

Opinión de experto.

El autor nos habla de la alta prevalencia que se ha encontrado de RGE en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática en comparación con sujetos normales y pacientes con otro tipo de enfermedad intersticial pulmonar de causa conocida. Hace un recuento histórico, histológico y hace referencia de publicaciones anteriores en las que se ha evaluado y demostrado esta correlación. De manera especial describe el estudio del Dr. Tobin publicado en Am J Respir Crit Care Med 1998; 158:1804-1808 en el que se concluye que

personas con Fibrosis Pulmonar Idiopática tienen mayor prevalencia de exposición aumentada de ácido en el esófago lo que les produce reflujo gastroesofágico usualmente asintomático. El reflujo gastroesofágico en estos pacientes ocurre durante la noche y se extiende al esófago proximal.

Discusión

Nos parece importante hacer anotación de este artículo ya que puede generar protocolos de investigación en nuestro medio, además partiendo de este análisis que hace el Dr. Raghu, podemos ser más agresivos en la búsqueda y tratamiento de RGE en pacientes con Fibrosis Pulmonar Idiopática.

Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor and protein C inhibitor in interstitial lung disease

Am J Respir Crit Care 2003; 167: 1687-1694

Autores

Hajime Fujimoto, Esteban Cesar Gabazza, Osamu Hataji, Hisamichi Yuda, Y Cols.

Mie University School of Medicine, Japón.

Nota editorial

To clot or not to clot, that is the question in pulmonary fibrosis. Robert M. Strieter, Los Ángeles, California en Am J Respir Crit Care 2003; 167: 1589-1590.

Introducción

La activación intraalveolar del sistema de coagulación debido a la función fibrinolítica disminuida juega un papel crítico en la patogénesis de la Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa (EPID). Durante algunas enfermedades pulmonares agudas y crónicas de tipo inflamatorio, la fibrina se acumula en el tejido pulmonar. Se ha demostrado en estudios previos una reducción de la actividad fibrinolítica en el BAL de pacientes con SDRA, FPI y sarcoidosis. Recientemente un potente inhibidor de la fibrinólisis, Thrombin-Activatable Fibrinolysis Inhibitor (TAFI) o carboxypeptidase U ha sido aislado de plasma humano. TAFI es una glicoproteína de 58D sintetizada en el hígado, que puede ser activada por la trombina, el complejo trombina-trombomodulina, la plasmina o la carboxipeptidasa B que inhibe la fibrinólisis. Este proceso puede ser modulado por el Inhibidor de Proteína C (PCI) que igualmente inhibe la fibrinólisis.

Objetivo del estudio

Evaluar los niveles de TAFI (Factor Inhibidor Activable de Trombina) y PCI (inhibidor de proteína C) en lavado broncoalveolar de pacientes con Fibrosis Pulmonar Idiopática.

Diseño del estudio

Estudio observacional descriptivo, de corte transversal.

Métodos

Se midieron los niveles en BAL de llingula o lóbulo medio de dos inhibidores de la fibrinólisis: TAFI (factor inhibidor activable de trombina) y PCI (inhibidor de proteína C) en 82 pacientes con EPID y ocho pacientes voluntarios normales.

Resultados

En los pacientes con EPID, los niveles de estas dos sustancias fueron significativamente más altos que en los normales y se correlacionaron inversamente con la actividad fibrinolítica de los pacientes. Los niveles de TAFI se correlacionaron significativamente con los de proteínas totales ($r = 0.4$ $p < 0.0001$) comparado con los controles. Los niveles de TAFI se correlacionaron significativamente con los de inhibidor de proteína C ($r = 0.7$ $p = 0.0001$), complejo trombina-antitrombina (TAT) ($r = 0.4$ $p < 0.0005$) comparado con los controles. TAFI se correlacionó también con marcadores de la síntesis de colágeno en el BAL de todos los pacientes con FPI, sugiriendo la implicación de TAFI en el aumento de formación de colágeno en el pulmón. PCR mostró que macrófagos alveolares aislados de pacientes con EPID, así como líneas celulares del epitelio pulmonar expresaron antígeno inhibidor de fibrinólisis activable por trombina.

Discusión

Se sugiere que TAFI, además de ser producido y sintetizado por el hígado, sea liberado también por células pulmonares. TAFI puede estar implicado en los procesos inflamatorios del alvéolo y en el aumento de activación del sistema de coagulación en pacientes con EPID. TAFI y PCI pueden jugar un importante papel en el mecanismo de hipofibrinólisis intraalveolar asociada con EPID.

Los hallazgos de este estudio y otros soportan la importancia de la activación de la coagulación y que la inhibición de las vías fibrinolíticas están relacionadas con la inflamación y fibrosis en la EPID.

La utilidad de este estudio es la generación de hipótesis que deben ser verificadas en otro tipo de estudios, pero de confirmarse, podríamos pensar que la anticoagulación temprana estaría indicada en EPID.

Se sugiere que TAFI, además de ser producido y sintetizado por el hígado, sea liberado también por

células pulmonares. TAFI puede estar implicado en los procesos inflamatorios del alvéolo y en el aumento de activación del sistema de coagulación en pacientes con EPID, TAFI y PCI pueden jugar un importante papel en el mecanismo de hipofibrinólisis intraalveolar asociada con EPID.

El poder de este tipo de estudios es básicamente la generación de hipótesis que deben ser confirmadas o negadas con otro diseño de estudios, pero de confirmarse, podríamos pensar que la anticoagulación temprana estaría claramente indicada en EPID.