



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN
CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA
SALUD.**

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**EVALUACIÓN DE LA PERFUSIÓN PULMONAR POR
TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA DE ENERGÍA DUAL EN
PACIENTES CON HIPERTENSIÓN PULMONAR
TROMBOEMBÓLICA CRÓNICA. ESTUDIO COMPARATIVO CON
ANGIOGRAFÍA POR CATETERISMO PULMONAR**

**TESIS DE POSGRADO QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS**

**PRESENTA:
CESAR NICOLAS CRISTANCHO ROJAS**

**TUTOR:
DR. TOMAS PULIDO ZAMUDIO
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA - IGNACIO CHAVEZ**

CIUDAD DE MÉXICO

NOVIEMBRE 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CESAR NICOLAS CRISTANCHO ROJAS
ESTUDIANTE DE MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS, UNAM
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA – IGNACIO CHÁVEZ

DR. TOMÁS PULIDO ZAMUDIO
TUTOR ACREDITADO PMDCMOS
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA – IGNACIO CHÁVEZ

DR. PEDRO ANTONIO REYES LÓPEZ
RESPONSABLE DE LA ENTIDAD ACADÉMICA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA – IGNACIO CHÁVEZ

CIUDAD DE MÉXICO, 2018

Tabla de contenido

INVESTIGADORES	4
INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES	4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	9
OBJETIVO PRINCIPAL	9
OBJETIVOS SECUNDARIOS	9
HIPÓTESIS:.....	9
MATERIALES Y MÉTODOS	10
1. DISEÑO DEL ESTUDIO:.....	10
2. MÉTODO DE MUESTREO Y UBICACIÓN ESPACIO-TEMPORAL:	10
3. CRITERIOS DE SELECCIÓN:	10
3.1 <i>Inclusión:</i>	10
3.2 <i>Exclusión:</i>	10
3.3 <i>Criterios de eliminación:</i>	10
4. PROCEDIMIENTOS (DESCRIPCIÓN OPERACIONAL).....	10
5. VARIABLES ESPECÍFICAS	12
6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO:.....	13
7. CONSIDERACIONES ÉTICAS	13
8. RECURSOS	14
RESULTADOS	15
DATOS TOMOGRÁFICOS	15
ANÁLISIS LINEAL DESCRIPTIVO	17
ANÁLISIS DE PERFUSIÓN SEGMENTARIA CON RESULTADOS ANGIOGRÁFICOS.	19
<i>Acuerdo interobservador</i>	20
<i>Análisis de regresión de los valores de perfusión en la diferentes fases (UH y YODO) con los resultados angiográficos del CD.</i>	20
<i>Curvas ROC</i>	21
ÍNDICES	22
DISCUSIÓN	24
CONCLUSIONES	25
REFERENCIAS	26
ANEXO 1:	28
ANEXO 2:	29
ANEXO 3:	30

Investigadores

Dr. Cesar Nicolas Cristancho Rojas

Dr. Sergio Criales Vera

Dr. Eric Kimura Hayama

Dra. Mariana Díaz Zamudio

Dra. Nayeli Zayas Hernández

Dr. Tomás Pulido Zamudio

Departamentos de Radiología y Cardioneumología del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Introducción y Antecedentes

La hipertensión pulmonar (HP) se define desde el punto de vista hemodinámico como una Presión Arterial Pulmonar media (PAPm) ≥ 25 mmHg en reposo¹. Es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo, de acuerdo con el Consenso de Niza (2013) se puede clasificar dependiendo su fisiopatología en diferentes grupos, entre los que se encuentra la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) o grupo 4.²

La incidencia cruda calculada de HPTEC es de 3-5 casos/100,000 habitantes/año³. Ésta se desarrolla en el 0.5 - 4% de los pacientes con embolia pulmonar aguda⁴, mientras que se informó el antecedente de tromboembolia pulmonar (TEP) aguda hasta en el 74% de los pacientes incluidos en el Registro Internacional de HPTEC⁵. La supervivencia a 5 años es del 30% en pacientes con presión arterial pulmonar media (mPAP) > 40 mmHg y del 10% en personas con mPAP > 50 mmHg⁶.

Clásicamente se relaciona la HPTEC con el tromboembolismo venoso. En trabajos recientes acerca de las variables pronósticas en pacientes con TEP aguda para el desarrollo de esta entidad⁷, se encontraron factores de riesgo como el antecedente de venas varicosas en las extremidades inferiores (HR 4.3), PAP sistólica > 50 mmHg en el episodio inicial (HR 23.5), clasificación del paciente como de riesgo intermedio según la guías europeas (HR 1.2) y un índice de obstrucción medido con TC mayor al 30% en los 3 meses posteriores a un evento de TEP aguda (HR 42.5).

La patogénesis de la HPTEC no ha sido completamente dilucidada, se describe que los trombos comprenden principalmente tejido blanquecino organizado, firmemente unido a la capa media de las arterias pulmonares, reemplazando la capa íntima normal del lecho vascular⁸. Un remodelado vascular alterado debido al desarrollo de angiogénesis defectuosa y retardo en la fibrinólisis por diversos factores como el estrés por cizallamiento, la presión, infección e inflamación con liberación de factores plasmáticos (protrombóticos, mediadores séricos y citosinas) están implicados en el desarrollo de una vasculopatía pulmonar⁹.

En estos pacientes, una vez que ocurre la oclusión de las arterias pulmonares, el flujo sanguíneo sistémico puede aumentar el flujo pulmonar hasta en un 30% a partir

de vasos colaterales. Esta circulación secundaria aumenta de manera significativa en la TEP crónica en comparación con la forma aguda y puede explicar distintos patrones de perfusión pulmonar observados en los diferentes estudios de pacientes con HPTEC ¹⁰.

Datos recientes sugieren que la incidencia de enfermedad de pequeños vasos puede ser mayor en pacientes con otras condiciones médicas asociadas que afecten las arterias pulmonares distales (pequeños vasos y microvasculatura), por lo que se ha resaltado que la estimación de la extensión de la enfermedad vascular pulmonar coexistente a este nivel podría incrementar el beneficio hemodinámico anticipado del tratamiento quirúrgico ¹.

Los métodos de imagen desempeñan un papel importante para el diagnóstico y clasificación de la HP, ya que para el grupo 4 existen opciones de tratamiento específicas como la endarterectomía, la angioplastia con balón y el terapia médica que mejoran la supervivencia ³, el pronóstico de la HP “debilitante” y la falla cardiaca derecha que caracterizan esta enfermedad ¹²; ya que también es el único tipo de HP potencialmente curable.

El estándar de referencia para el diagnóstico y/o confirmación de esta condición es la angiografía con sustracción digital por cateterismo derecho (CD), que permite no sólo el análisis anatómico, sino también hemodinámico a través de la cuantificación de la resistencia vascular pulmonar, la presión en cuña y las presiones del sistema arterial pulmonar ¹³.

De acuerdo con los hallazgos angiográficos, en la HPTEC se describen 5 patrones principales: Obstrucción de morfología cóncava, Webs o bandas, irregularidad de la íntima, estrechamiento vascular abrupto y obstrucción de una rama lobar en su origen ¹⁴. Este estudio es dependiente del operador y cuenta con un reporte de acuerdo interobservador en el diagnóstico de TEP agudo de 45 a 66% ¹⁵.

La mala “perfusión subpleural” en la fase capilar de la angiografía pulmonar podría estar relacionada con la enfermedad de pequeños vasos y se ha demostrado que se asocia con un resultado quirúrgico deficiente en pacientes con HPTEC, con mayor mortalidad y mayor resistencia vascular pulmonar (RVP) posoperatoria ¹⁶.

El CD es un procedimiento costoso, dispendioso (estancia hospitalaria) y lo más importante, es invasivo, lo cual conlleva riesgos. Sin embargo, cuando se realiza en centros experimentados, tiene tasas bajas de morbilidad (1.1%) y mortalidad (0.055%) ¹⁷.

La tomografía computarizada (TC) es uno de los estudios de elección para la evaluación de múltiples patologías pulmonares, entre ellas la tromboembolia pulmonar ya sea aguda o crónica ^{18,19}. La angioTC permite estimar la permeabilidad vascular de manera precisa, debido a su resolución espacial y temporal, además de

facilitar el diagnóstico diferencial. La TEP crónica morfológicamente es definida en este método de imagen como defectos de llenado periféricos, disminución/amputación de la luz vascular y la presencia de bandas o redes intravasculares²⁰. En una revisión sistemática publicada en el 2015²¹, los resultados del metaanálisis de la utilidad de la TC convencional para el diagnóstico de TEP crónica arrojaron una sensibilidad acumulada del 76% y especificidad de 96%.

Aunque los reportes iniciales mostraron una sensibilidad inferior de la tomografía computarizada multicorte (TCMD) en comparación con la gammagrafía Ventilación/perfusión (V/Q) —que es recomendada como la prueba inicial en el algoritmo de estudio de pacientes con HP— para el diagnóstico de la HPTEC²². Los nuevos tomógrafos con mayor número de detectores han equiparado el desempeño de estos dos métodos, incluso con algunos reportes de superioridad con sensibilidad del 86-97% y especificidad de 94-97% para la tomografía¹⁹.

Dentro de los avances tecnológicos de la TCMD se incluye a la tomografía computarizada de energía dual (TCED), también conocida como TC espectral (figura 1), la cual utiliza espectros generados por dos potenciales de voltaje distintos, ya sea por un cambio rápido con un co-registro en el detector o utilizando dos fuentes de energía diferentes con adquisición simultánea en un solo detector; con lo que se obtienen imágenes de acuerdo con las diferentes mediciones de absorción²³.

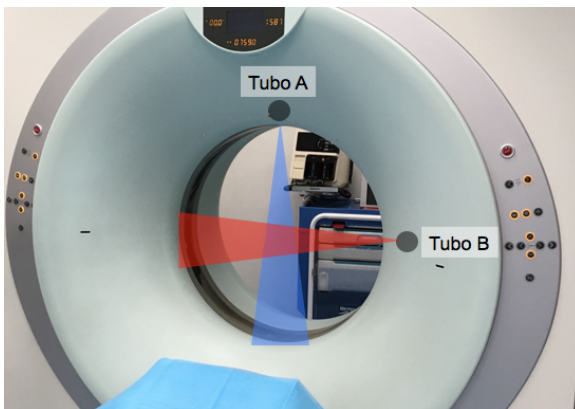


Figura 1 Representación de un equipo de tomografía computada con energía dual que utiliza dos tubos de rayos perpendiculares (tubo "A" y "B") que adquieren los datos de forma simultánea.

Después del procesamiento de estos datos se reconstruyen imágenes monocromáticas virtuales o de descomposición de materiales, que permiten el análisis, tanto cualitativo como cuantitativo, del flujo sanguíneo segmentario pulmonar de acuerdo con la distribución del yodo del medio de contraste y a su atenuación en los diferentes tejidos, que generan a su vez mapas de yodo del volumen sanguíneo pulmonar.

En cuanto a la radiación ionizante de la TCED hay pocos reportes en la práctica, informando una media del producto dosis-longitud (DLP) de 400 ± 52 mGy/cm (rango, 340 - 490) con una media de dosis efectiva de 6.8 ± 0.9 mSv²⁴; así como de

6.28 ± 1.7 mSv (2.5 ± 0.8 mSv en la fase PA y 3.3 ± 1.0 mSv en la fase **tardia**) en estudios con dos fases²⁵. Las dosis de radiación reportadas para la gammagrafía V/Q son similares (hasta de 5.3 ± 1.2 mSv)²⁶.

En el estudio de Hong et al (2014) que **evaluaron** cuantitativamente los valores de atenuación relacionados **con el yodo** (VAY) en la TCED en pacientes con tromboembolismo agudo y crónico relacionándolo con los defectos vasculares intraluminales, las imágenes resultantes mejoraron la identificación de anomalías de la perfusión pulmonar, incluso en estudios con opacificación subóptima del contraste, ya que **detectaron** alteraciones no aparentes en **la tomografía** convencional, generalmente en casos con carga embólica baja y distal, lo que incrementa la precisión diagnóstica en escenarios clínicos como la HPTEC²⁵. **Dichos autores** hallaron diferencias estadísticamente significativas con menores VAY en los segmentos evaluados en pacientes con HPTEC en la fase sistémica, planteando que **ésta** puede diferenciar los patrones de perfusión pulmonar regionales entre TEP aguda y crónica; además de mejorar el diagnóstico diferencial en pacientes con hipertensión pulmonar de etiología desconocida.

Citando a Ameli-Renani²⁷: “El advenimiento del TCED ofrece una potencial comprensión cualitativa y cuantitativa de la hemodinámica pulmonar, particularmente la distribución de la perfusión vascular central y periférica y la extensión y variabilidad del realce del parénquima pulmonar”.

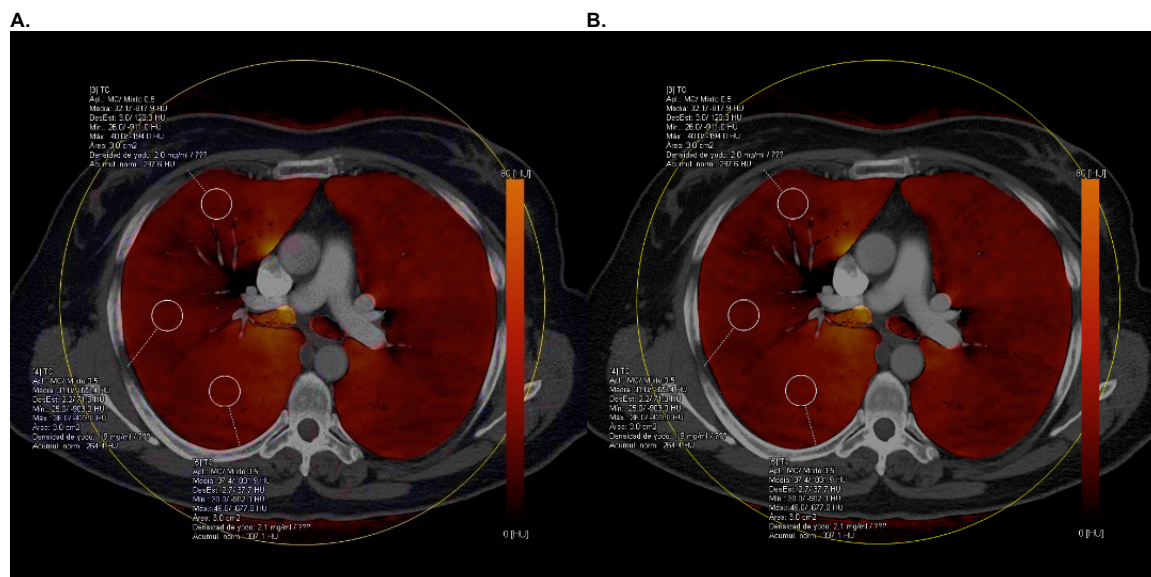


Imagen 1: Paciente sano. Mapa de color y medición de la concentración de yodo en el parénquima pulmonar, con mayor perfusión durante la fase arterial pulmonar A. menor en la fase tardía B.

Software recientemente desarrollado para el procesamiento de imágenes de TCED permite la cuantificación automatizada del volumen de sangre perfundida pulmonar (%Realce) según los mapas de distribución de yodo. **É**stos han demostrado correlación **inversa** con la PAPs (r= -0.64, p= 0.001) y PAPm (r= -0.57, p= 0.004)

medidas en CD²⁸.

En otro trabajo donde compararon cualitativamente la perfusión pulmonar por TCED en pacientes con HPTEC versus pacientes con HP_grupo 1 (Niza), encontraron que las alteraciones de perfusión son menos frecuentes y más homogéneas en HP grupo 1, con un alto nivel de concordancia con la gammagrafía V/Q²⁹.

También se ha reportado que en la evaluación del impacto de las imágenes de perfusión por TCED en la detección de TEP crónico periférico, hay disparidad en el diagnóstico, con más los segmentos con defectos cualitativos en perfusión por TCED en comparación con los diagnosticados con alteraciones en la TC convencional³⁰.

A nuestro alcance el único estudio que comparó la TCED contra el CD y otros parámetros no invasivos (caminata de 6 minutos y BNP) en pacientes con HPTEC, hecho por Takagia H. (2016), encontró que la puntuación de la perfusión pulmonar evaluada cualitativamente con TCED es un estimador útil no invasivo para la gravedad clínica de ésta, correlacionándose con la PAP y la resistencia pulmonar promedio (PVR) medidos en el CD; aunque se hace notar que de los 46 sujetos estudiados, el 66% (28) tenían PAP < 25 mmHg debido a que habían sido sometidos a intervención endovascular o quirúrgica³¹.

Recientemente se publicó un análisis retrospectivo que estudió el beneficio adicional del uso los mapas de yodo de la TC de energía dual (DE) junto con las imágenes de angiografía por TC convencional para diagnosticar la embolia pulmonar, el cual mostró una pequeña mejoría para la detección de embolias pulmonares oclusivas subsegmentarias y segmentarias³².

Planteamiento del problema

No existen datos suficientes que establezcan la relación entre la información obtenida de la perfusión pulmonar medida cuantitativamente por TCED y los parámetros hemodinámicos del cateterismo derecho, ni su relación con otros estudios de gran utilidad en pacientes con HP. Tampoco hay reportes que hayan establecido la relación entre los patrones de perfusión observados en la TCED cuando se comparan con el CD (estándar de referencia).

Pregunta de investigación

¿Cuál es la correlación de los datos cuantitativos de la perfusión pulmonar por Tomografía Computarizada de Energía Dual (TCED) en pacientes con Hipertensión Pulmonar Tromboembólica Crónica (HPTEC) al compararlos con el estándar de referencia, la angiografía pulmonar con sustracción digital por cateterismo derecho (CD)?

Objetivo principal

- Conocer la precisión diagnóstica y la correlación de la perfusión pulmonar cuantificada por TCED comparada con los valores de CD en pacientes con HPTEC

Objetivos secundarios

- Conocer la relación entre los porcentajes de perfusión pulmonar por TCED con la prueba de caminata de 6 minutos en pacientes en estudio de hipertensión pulmonar
- Comparar los datos de los parámetros hemodinámicos pulmonares medidos en el cateterismo derecho (PAPm, PAPs, RVP) y los porcentajes de perfusión de la TCED
- Caracterizar el comportamiento de la perfusión en fase tardía de los segmentos afectados de acuerdo con el grado de circulación colateral.

Hipótesis:

Con base en los hallazgos angiográficos existirá una diferencia significativa de los valores cuantitativos de perfusión en los mapas de yodo (TCED) entre los segmentos normales y los que tienen defectos de perfusión.

- **Hipótesis nula (Ho):** No existe una diferencia significativa de los valores cuantitativos de perfusión en los mapas de yodo (TCED) entre los segmentos normales y los que tienen defectos de perfusión con base en la hallazgos Angiográficos

Materiales y métodos

Se propuso evaluar la correlación de los parámetros obtenidos por CD con los hallazgos cuantitativos de perfusión obtenidos por TCED en pacientes en estudio de HP en el Instituto Nacional de Cardiología, cuyo protocolo conto con la aprobación del comité de investigación y ética de este centro (aprobación con numero PT-17-050).

1. Diseño del estudio:

Comparativo, observacional, transversal y prolectivo de prueba diagnóstica

2. Método de muestreo y ubicación espacio-temporal:

Consecutivo por conveniencia en los Departamentos de Cardioneumología e Imagen del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez de abril del 2017 a julio del 2018.

El mínimo tamaño de muestra se calculó considerando lo reportado por Hong et al²⁵ del análisis cuantitativo por TCED en pacientes con HPTEC, comparando las medias y sus respectivas desviaciones estándar reportadas entre segmentos pulmonares con alteraciones angiográficas comparados contra los que no las tenían, lo que resultó en una muestra de 26 observaciones por grupo.

3. Criterios de selección:

3.1 Inclusión: Pacientes mayores de 18 años, hombres o mujeres, pertenecientes a la clínica de HP del Departamento de Cardioneumología con prueba de CD realizada por lo menos 6 meses antes o que estén programados para que ésta se realice, quienes sean referidos al Departamento de Radiología e Imagen para Angio-TC de arterias pulmonares como parte de su protocolo de estudio y que firmen el consentimiento informado respectivo.

3.2 Exclusión:

- Pacientes con falla renal (creatinina sérica >1.5 mg/dL)
- Reacción alérgica previa al contraste yodado
- Pacientes que no den su consentimiento para participar

3.3 Criterios de eliminación: Pacientes en los que sin existir criterios de exclusión, el estudio tomográfico no pueda realizarse (por ej. agotamiento vascular, incapacidad a la apnea, etc.) y aquellos pacientes cuyo estudio no cumpla los criterios de calidad diagnóstica suficiente.

4. Procedimientos (descripción operacional)

Se empleó un tomógrafo de 256-cortes y doble fuente de energía (SOMATOM

Definition Flash; Siemens Healthcare, Forchheim, Germany). Los parámetros de adquisición fueron: 119 mAs/100 kV (tubo A) y 92 mAs/140 kV (tubo B), tiempo de rotación de 280 ms, factor pitch de 1.2 y una colimación de 128 x 0.6 mm. Se empleó un protocolo de reducción de dosis de radiación con modulación de corriente del tubo basada en el eje z (CareDose4D, Siemens Healthcare).

En todos los pacientes se obtuvo consentimiento por escrito como parte del protocolo del Departamento de Radiología e Imagen, en donde después de la respectiva explicación impartida por residentes de imagen de las características de la tomografía al paciente (riesgos y beneficios), este firma aceptando su realización y la administración del contraste intravenoso.

Las imágenes fueron obtenidas en dirección caudo-craneal, en una apnea inspiratoria, con un volumen de exploración desde los ápices pulmonares a los ángulos costofrénicos.

Se utilizó medio de contraste no iónico de baja osmolaridad con una concentración de yodo de 370 mg/mL (Iopromida, Ultravist 370, Bayer, Alemania), inyectado por una vía venosa antecubital de mínimo 20G con la ayuda de un inyector automático de doble cabezal. La dosis fue calculada a 0.75 mL/kg (sin exceder 90 mL) e inyectada a una velocidad de 4 mL/s, seguido de otro bolo de 40 mL de solución salina con la misma velocidad (Chasing). Para la adquisición, se empleó una técnica de seguimiento de bolo (bolus tracking) con el ROI colocado en la arteria pulmonar principal y disparo automático una vez alcanzado 80 UH de atenuación con un retardo adicional de 6 seg. para iniciar la adquisición de las imágenes en fase arterial pulmonar y otros 20 segundos después de terminada la primera para la fase de perfusión sistémica.

Se obtuvieron imágenes de un grosor de 1 mm con un intervalo de reconstrucción de 1 mm y un filtro de kernel D30f. Las imágenes se procesaron en una estación dedicada para análisis de energía dual (Syngo Via 10.0, "Lung perfusión", Siemens Healthcare). Los mapas de yodo fueron generados con la base en los algoritmos de descomposición tisular de aire, tejidos blandos y yodo³³.

Se hizo el procesamiento e interpretación cegada e independiente de los estudios por dos radiólogas especialistas en imagen cardiorádica (con 9 y 4 años de experiencia MZ/RDM). Se dividió el análisis por segmentos basados en 18 segmentos, 10 derecho y 8 izquierdos (Anexo 1A.), de acuerdo a como fue descrito por Qanadli y modificado por Araoz³⁴.

En cada segmento pulmonar se obtuvieron los valores de perfusión en UH y VAY adquiridos en los mapas de perfusión con la colocación de 3 regiones de interés (ROI) de por lo menos 2 cm² cada una en cada segmento, datos que se inscribieron en una tabla estandarizada (Anexo 1B.) y que se promediaron por segmento para obtener el puntaje en cada una de las fases²⁵; excluyendo aquellos con colapso

completo que los hicieran no aptos para su evaluación.

El valor de la diferencia entre la perfusión en las dos fases se obtuvo a través del cálculo del índice de VAY obtenido con la siguiente fórmula²⁵:

$$\text{Diferencia de VAY} = \frac{100\% \times [\text{VAY de fase tardía} - \text{VAY de fase arterial pulmonar}]}{\text{VAY de fase arterial pulmonar}}$$

La cuantificación automática del **porcentaje** de realce de la perfusión pulmonar mide el reforzamiento del parénquima pulmonar en relación con un vaso de referencia, que para el estudio se definió colocando una ROI de 0.5 cm² en el tronco pulmonar. El software lo calculó con la siguiente fórmula: (realce promedio del parénquima pulmonar en UH/realce del tronco pulmonar en UH)/factor de calibración de 0.15.²⁸

Además se creó un **índice** dividiendo el valor promedio del VAY de fase pulmonar de cada uno de los segmentos con defectos **de perfusión** entre el promedio general del VAY de fase pulmonar de los segmentos sin ninguna alteración angiográfica, para evaluar su cociente y estandarización como posible aporte en la generalización de los datos (validez externa) y valores de referencia.

Los datos obtenidos se compararon con los resultados del CD, el cual se hizo de acuerdo **con el** protocolo del departamento de Cardioneumología del Instituto. De los reportes se extrajeron los valores de las presiones pulmonares sistólica, diastólica, media y la resistencia vascular pulmonar (PVR), que se calcula con la siguiente fórmula: $PVR = (\text{PAPm} - \text{presión en cuña})/\text{gasto cardiaco} \times 80$ (unidades Woods y/o dyna.sec.cm⁻⁵).

Las angiografías fueron interpretadas independientemente por una cardioneumóloga entrenada en el área y con experiencia. Los hallazgos reportados por segmento pulmonar fueron: trombosis arterial, obstrucción total arterial, defectos de perfusión subpleural y “mancha capilar”.

5. Variables específicas

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable y categorías
Presión Arteria Pulmonar (Sistólica, Media y diastólica) y RVP (resistencia vascular pulmonar)	Es el calculo de la presión arterial pulmonar en el cateterismo derecho tomando en cuenta la presión en cuña y las resistencias vasculares	Registros de las presiones pulmonares en el reporte del cateterismo derecho en la historia clínica de cada paciente.	Cuantitativa continua: - mmHg - Woods
Valores de UH y Atenuación relacionados al Yodo (VAY) en la perfusión pulmonar	Valor de atenuación obtenido en el análisis de los mapas de yodo con la colocación de una región de interés (ROI), calculado por software especializado	Promedio de los valores arrojados de la colocación de 3 ROI de por lo menos 2 cm ² en cada segmento pulmonar	Cuantitativa continua: - UH - mg/ml (yodo)
Porcentajes de perfusión	Cuantificación automática del % de realce de la perfusión pulmonar	Mide el reforzamiento del parénquima pulmonar en relación con un vaso de referencia: (realce promedio del parénquima	Cuantitativa continua: - %

		pulmonar en UH/ realce <u>del</u> tronco pulmonar en UH) / factor de calibración de 0,15	
Diámetro de las arterias pulmonares y aorta	Medida del tronco de la arteria pulmonar	Toma del diámetro del tronco de la arterial pulmonar a nivel de la bifurcación	Cuantitativa <u>d</u> iscreta: - mm

6. Análisis estadístico:

Para el análisis de los datos obtenidos se utilizó el software estadístico SPSS v.20. Se calcularon medidas de tendencia central y dispersión para los componentes descriptivos de la población, los valores obtenidos por tomografía y los valores hemodinámicos del cateterismo y de perfusión por TCED. Se hizo una prueba de Shapiro-Wilk para valorar la distribución gaussiana.

Se realizó una correlación (Kendall's tau b y Pearson) entre los valores de las características hemodinámicas pulmonares en el cateterismo derecho (presiones pulmonares y resistencia vascular pulmonar) y el porcentaje de perfusión obtenido por paciente en cada una de las fases.

Se aplicaron prueba de t (convencional y de Welch, según homocedasticidad) y U de Mann-Whitney para buscar diferencias significativas entre los grupos: análisis por segmentos pulmonares entre grupos (con o sin alteración por angiografía en diferentes categorías); considerando significativa una $p < 0.05$.

Los datos cuantitativos extractados de la perfusión por UH y VAY obtenidos de los segmentos pulmonares por cada uno de los lectores, se analizaron con intervalo intraclase (ICC) para valorar el acuerdo interobservador en medidas individuales y medidas promedio.

El desempeño diagnóstico se evaluó con los datos obtenidos según los los valores de perfusión en UH y los VAY de cada segmento pulmonar correlacionándolo con el análisis de la angiografía pulmonar para graficar curvas ROC, obteniendo áreas bajo la curva (ABC) y significancia para el diagnostico siendo la hipótesis nula el área=0.5. Además de puntos de corte propuestos para los valores de UH y VAY en mapas de perfusión en la TCED según la presión diagnóstica.

7. Consideraciones éticas

Este estudio se llevó a cabo de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Título II (de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos), capítulo I, Art 13 (respeto, dignidad y protección al paciente), Art 14 (apego al principio científico y realización al tener la aprobación del Comité de Ética). Se tomo en cuenta las disposiciones de Buenas Prácticas Clínicas y la Declaración de Helsinki. Los resultados mantendrán la confidencialidad de la información de los participantes. Todo participante será

referido para realizarse los estudios de tomografía por su médico tratante según el protocolo de estudio de HPTEC del Instituto; el resultado del estudio quedó anexo a la historia clínica para la decisión clínica en cuanto al protocolo diagnóstico y el tratamiento más adecuados.

Se brindó información sobre el procedimiento y riesgos para cada paciente antes del estudio para el proceso de consentimiento informado del estudio según el protocolo del departamento de imagen (sin riesgo adicional contemplado puesto que es parte del cuerpo de imágenes en el estudio de la HPTEC).

El protocolo de investigación se sometió a evaluación de los comités de Investigación y Ética en nuestro instituto, consiguiendo su aprobación con número PT-17-050. Una vez aprobado el protocolo se registró en la página de clinicaltrials.gov, inscrito con el código NCT03450304.

8. Recursos

Ninguno. Dentro del protocolo de estudio de los pacientes con HPTEC, los estudios de V/Q, caminata de 6 min, CD y TCMD forman parte del algoritmo diagnóstico, por lo que no se realizaron estudios que generen cargos ni riesgos adicionales al paciente ni a la institución.

Resultados

En un periodo de reclutamiento de pacientes comprendido de abril del 2017 a julio del 2018 se observaron 53 posibles candidatos, de los cuales 31 cumplieron los criterios de inclusión. Finalmente, fueron 23 los pacientes con imágenes de angiografía y TCED adecuadas y completas para la interpretación.

De esta población de estudio, 15 (65%) fueron mujeres y 8 (35%) hombres. Siete pacientes (30.4%) tenían un IMC dentro de rangos habituales y el resto por arriba del corte para sobrepeso, de los cuales 7 tienen IMC > 30.

De las comorbilidades que se presentaron, la más común fue síndrome antifosfolípidos (SAAF) en 5 mujeres y un hombre; además, 2 pacientes tuvieron Lupus Eritematoso Sistémico (LES). Ocho sujetos presentaron cardiopatías: 2 con infarto (IAM), 3 de origen congénito y 3 derivadas de la insuficiencia cardiaca. Cuatro pacientes tuvieron Diabetes Mellitus tipo 2 y solo 2 pacientes no tenían reporte de comorbilidades en su historia clínica. Dos pacientes tuvieron enfermedades raras como lo fueron Síndrome de Klinefelter y Angiosarcoma de la arteria pulmonar.

En cuanto al diagnóstico de HP: en 2 los valores hemodinámicos la excluyeron, 3 se encasillaron en el grupo 1 y 18 estuvieron en el grupo 4.

Algunos datos demográficos y vasculares se despliegan a continuación con sus estadísticos descriptivos correspondientes:

Variable	obs	Media	SDm	Mediana	Mode	SD	Sesgo	Kurtosis	Min	Max	S.wilk (p)
Edad (años)	23	49.260	3.363	47	33	16.130	0.273	-1.064	24	80	0.411
IMC	23	28.043	1.105	27	26	5.304	1.114	1.798	19	42	0.067
PAPm	21	43.095	2.946	42	27	13.501	0.445	-0.418	23	70	0.462

En los 2 pacientes que presentaron presión de la arterial pulmonar dentro de rangos normales, la angiografía constató la condición de TEP crónica.

En cuanto a la gammagrafía V/Q, de 18 pacientes 3 fueron reportadas de baja probabilidad y 15 de alta, y con respecto a los diagnósticos se distribuyeron así:

V/Q	DxHP	No	1	4
Alta		1	3	11
baja		1	0	2

Datos tomográficos

En la TC convencional se obtuvieron los siguientes datos con sus estadísticos descriptivos correspondientes:

Variable	obs	Media	SEm	Mediana	Moda	SD	Sesgo	Kurtosis	Min	Max	S.Wilk
Diámetro tronco pulmonar (cm)	23	38.3	1.4	37.2	23	6.8	0.053	0.516	23	54	0.91
Diámetro pulmonar	23	28.6	1.1	27.9	30	5.6	0.596	-0.488	21	40	0.15

Diámetro pulm izq	23	25.8	1.02	26.3	18	4.8	0.178	-0.173	18	37	0.85
Diámetro aorta	18	29.1	0.966	29.5	30	4.1	-0.545	0.944	19	36	0.78
DTP/DXAo	18	1.3	0.114	1	1	0.485	0.773	-1.594	1	2	0.334
UH tronco pulmonar	23	413.1	22.5	372	271	108.1	1.44	1.718	271	707	0.002

En 2 pacientes con HP el diámetro del tronco de la pulmonar fue < 29 mm, en tanto uno de los pacientes con PAPm normal tuvo diámetro > 29 mm. En el índice de diámetro de la pulmonar/diámetro de la aorta, en solo 2 pacientes con HP fueron <1.

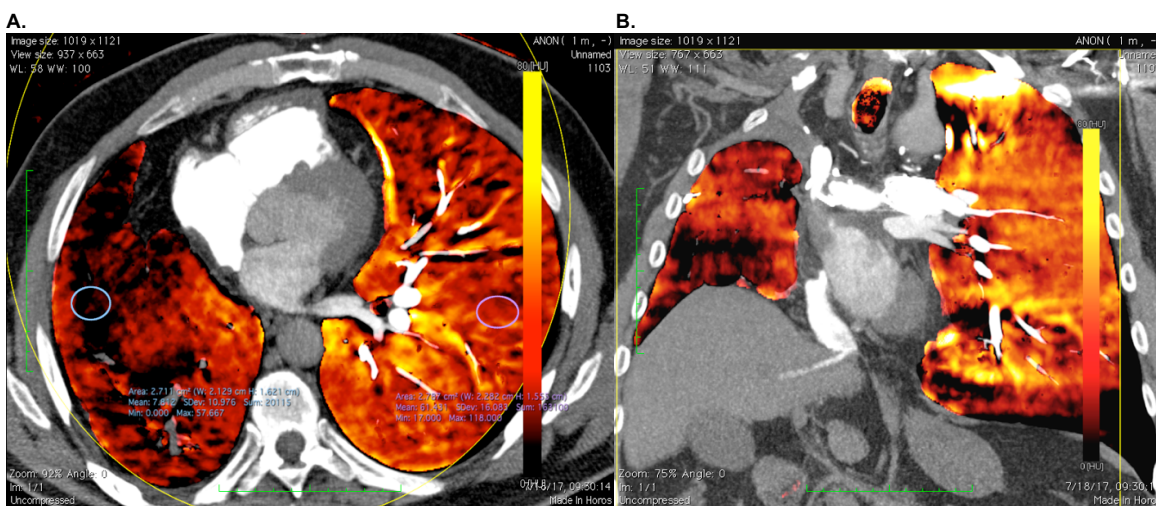
De 18 pacientes con hipertensión pulmonar 5 no tuvieron el signo de banana/huevo, y los dos sin hipertensión no tuvieron este signo tomográfico.

El realce promedio de el tronco de la arteria pulmonar fue de 413 UH con un valor mínimo de 271 UH.

Las dosis de radiación efectivas en la tomografía tuvieron un promedio de 4.2 mSv para la fase arterial, de 4 mSv en la fase sistémica y de 8.2 mSv en el total por paciente, como se muestra en la tabla a continuación:

Reporte de radiación	obs	Media	SEm	Mediana	Moda	SD	Sesgo	Kurtosis	Min	Maxi	S.wilk (p)
DLP arterial	23	300.1	9.4	296	256	45.1	0.57	-0.036	229	404	0.629
mSv arterial	23	4.2	0.132	4.14	4	0.632	0.565	-0.036	3	6	0.624
DLP sistémico	23	288.5	9.9	281	312	47.7	0.94	0.495	225	406	0.072
mSv sistémico	23	4	0.139	3.93	4	0.669	0.944	0.495	3	6	0.071
DLP Total	23	588.6	19	571	520	91.2	0.80	0.386	459	810	0.135
mSv total	23	8.2	0.266	7.9	7	1.2	0.8	0.386	6	11	0.134

Hubo artefactos por endurecimiento del Haz constantes en todos los estudios generados por las venas de tránsito de contraste (venas innominadas y VCS) o las cámaras cardiacas, que cualitativamente se manifestaban por mayor perfusión de los segmentos adyacentes, sin afectar significativamente la calidad diagnóstica ni el análisis de las imágenes.



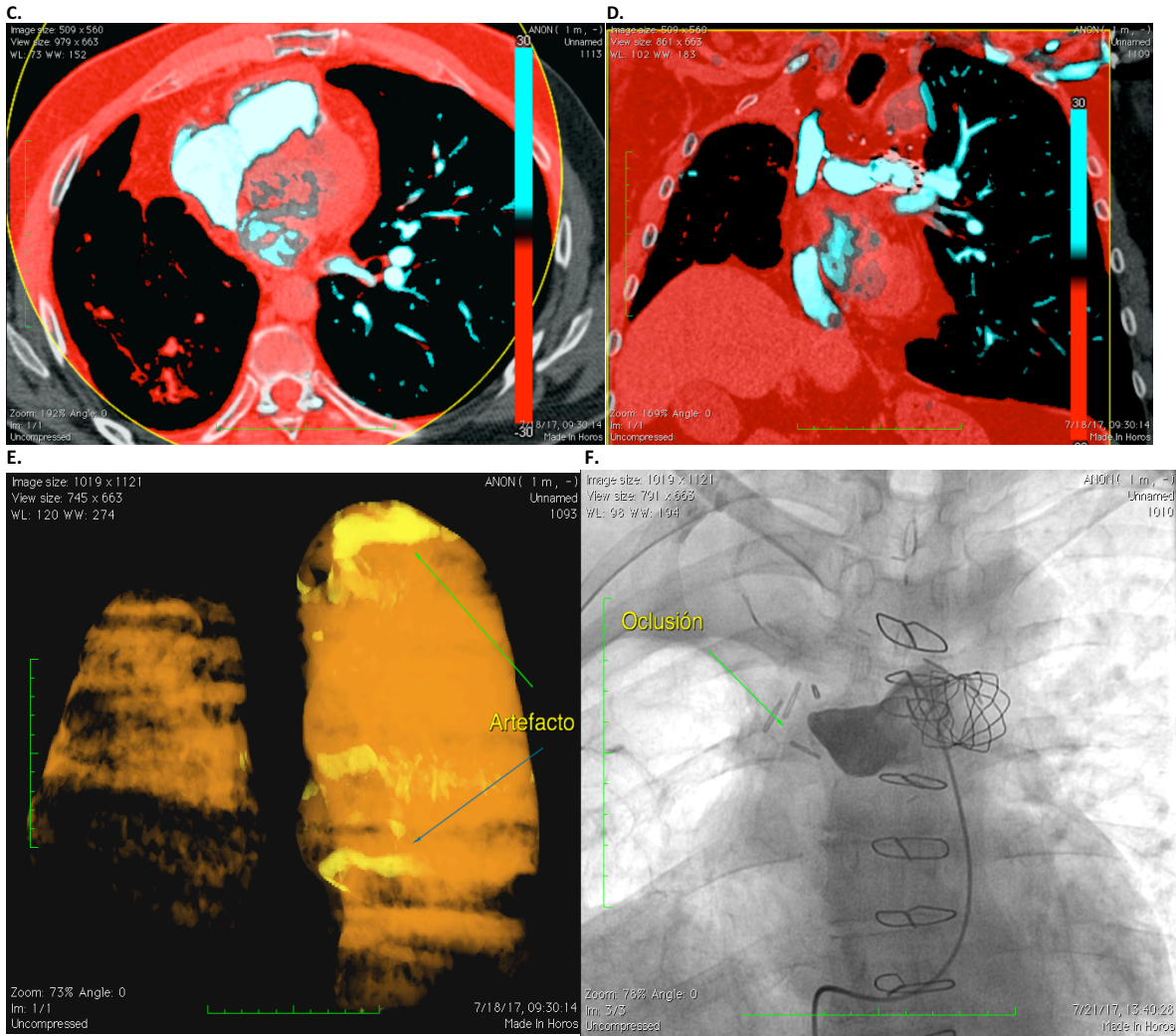


Imagen 2: Paciente masculino de 64 años con antecedente de angiosarcoma de la arteria pulmonar derecha. (A y B) Imágenes en eje axial y coronal respectivamente, de fusión de la tomografía con los mapas de yodo con deficiencia cualitativa y cuantitativa de la perfusión pulmonar derecha, que se corrobora en el mapa de yodo de caracterización vascular (C, D) y en la imagen de reconstrucción volumétrica (E). Adicionalmente se observan artefactos de endurecimiento del haz condicionados por el paso del contraste en la vena innominada izquierda y en las cámaras cardiacas. (F) angiografía por CD que muestra obstrucción total de la rama pulmonar principal derecha.

Análisis lineal descriptivo

En la correlación de los valores de porcentaje de realce en la perfusión pulmonar por TCED con las presiones pulmonares reportadas en los CD, la descripción de los datos capturados se despliegan a continuación con los estadísticos de caracterización univariada:

Variable	obs	Media	SD	mediana	min	max	Sesgo	kurtosis	SE	S.Wilk (p)
PAPm	21	43.1	13.5	42	23	70	0.38	-0.82	2.95	0.46
PAPs	21	70.24	29.06	75	14	130	-0.1	-0.61	6.34	0.95
PAPd	21	29.1	13.14	26	9	61	0.76	-0.15	2.87	0.22
RVP	17	711.71	508.42	543	146	1901	1.22	0.44	123.31	0.005
Woods	15	7.4	5.29	6	1.82	23	1.58	2.31	1.37	0.006
C6M	15	322.2	77.1	323	204	454	0.09	-1.07	19.91	0.55
Ra%total	23	81.17	27.32	82	46	144	0.52	-0.78	5.7	0.054

Ra%der	23	72.96	32.26	63	0	135	-0.03	-0.23	6.73	0.52
Ra%izq	23	83.04	30.15	74	40	154	0.49	-0.75	6.29	0.16
Rs%total	22	277.68	129.94	231	132	595	1.3	0.56	27.7	>0.005
Rs%der	22	268.59	140.36	237	0	617	0.82	0.38	29.93	0.02
Rs%izq	22	270.41	130.27	222.5	134	659	1.48	1.49	27.77	>0.005

Para el análisis bivariado, teniendo en cuenta la prueba de normalidad (prueba de Shapiro Wilk), que no fue significativa para la mayoría de las variables, se procedió a realizar transformaciones de las variables que diferían de la distribución gaussiana:

- Logaritmo de RVP (Swilk 0.868)
- Logaritmo Woods (Swilk 0.695)
- Inverso de porcentaje sistémico de PB (Swilk 0.66)

Posteriormente se procedió a realizar la correlación de Pearson:

Correlación de Pearson con estadístico y (p)	PAPm	PAPs	Logaritmo RVP	Logaritmo RVP (Woods)	Caminata de 6 minutos
% realce arterial total	-0.267 (0.24)	-0.504 (0.019)	-0.492 (0.044)	-0.458 (0.085)	0.015 (0.957)
Inverso del % realce sistémico total	-0.434 (0.522)	0.387 (0.091)	0.553 (0.026)	0.476 (0.072)	-0.154 (0.598)

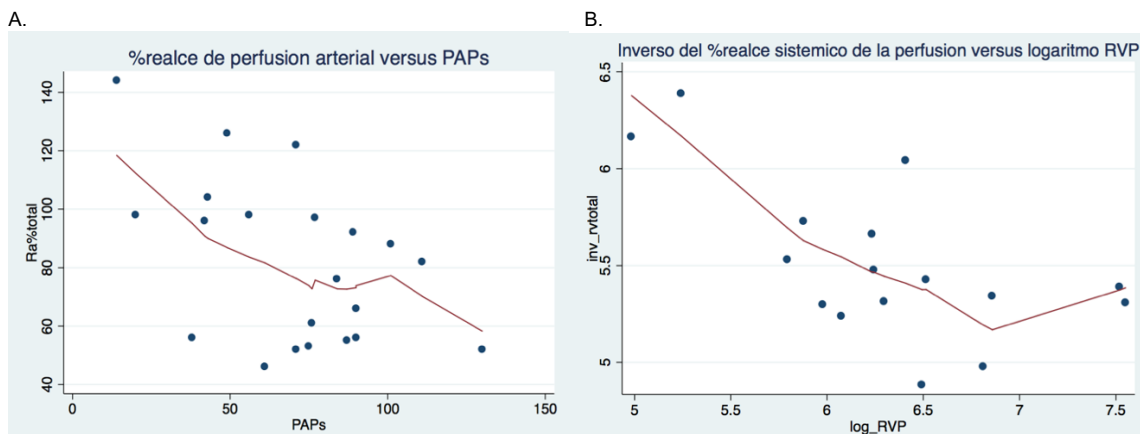


Figura 2: Gráfica de correlación de los valores de % de realce en la perfusión pulmonar por TCED con las presiones pulmonares reportadas en los CD: A. %_realce por paciente en fase arterial pulmonar con la Presión Pulmonar Sistólica; B. %_realce por paciente en fase arterial sistémica con el logaritmo de la RVP.

Por ultimo, con los datos crudos, se realizo un análisis no paramétrico para el contraste con los cálculos ya obtenidos y para facilitar la interpretación de las unidades de las variables, que a veces dificultada por las transformaciones:

Variables	Kendall's tau b	PAPm	PAPs	PAPd	RVP	RVPWoods	C6M
% realce arterial	Coefficiente de correlación	-0.208	-0.284	0.135	-0.433*	-0.468*	-0.077
	Sig. (2-colas)	0.193	0.074	0.397	0.016	0.017	0.692
	observaciones	21	21	21	17	15	15
% realce sistémico	Coefficiente de correlación	-0.409*	-0.354*	-0.19	-0.400*	-0.26	0.231
	Sig. (2-colas)	0.012	0.03	0.242	0.031	0.18	0.25
	Observaciones	20	20	20	16	15	14

El RVP tuvo correlación constante inversa con el % de realce arterial y sistémico de la perfusión por paciente con coeficientes aceptables.

En el análisis no paramétrico se encontró significancia entre % de realce sistémico con las presiones pulmonares media y sistólica, aunque esta última tiene bajo índice de correlación. En la correlación de Pearson hubo significancia entre el % de realce arterial y la PAPs con un aceptable coeficiente negativo.

Análisis de perfusión segmentaria con resultados angiográficos.

Los UH y VAY de perfusión por fase arrojaron unos datos cuyo análisis descriptivo con sus estadísticos correspondientes se despliega a continuación:

Variable	obs	Media	Mediana	Moda	SD	Sesgo	Kurtosis	Min	Max	S. Wilk (p)
UH arterial	396	28.92	29.19	13	12.30	0.193	0.099	-1	70	0.35
VAY arterial	396	1.34	1.33	1	0.814	-0.046	0.975	-2	4	0.019
UH sistémico	385	27.73	25.93	17	11.635	0.517	0.706	-3	72	>0.0001
VAY sistémico	385	1.21	1.13	1	0.75	0.699	3.096	-1	6	>0.0001
Diferencia VAY	384	-62.13	5.14	0	696.71	-15.9	279.346	-12,6	1,078	>0.0001

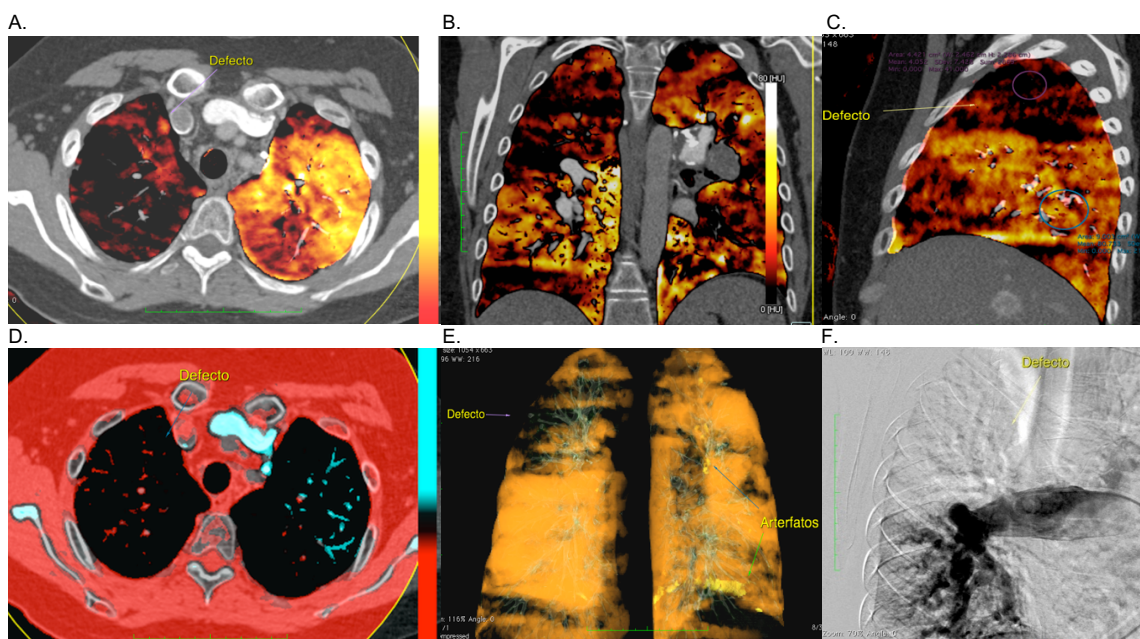


Imagen 3: Sujeto de 39 años con diagnóstico de Síndrome de Klinefelter. (A, B y C) Imágenes de fusión de la tomografía con los mapas de yodo en eje axial, coronal y sagital del pulmón derecho respectivamente que presentan deficiencia cualitativa y cuantitativa de la perfusión pulmonar en el lóbulo superior derecho, que se corrobora en el mapa de yodo de caracterización vascular (D) y en la imagen de reconstrucción volumétrica (E). Angiografía por CD que muestra obstrucción total de la rama lobar superior derecha (F).

Siendo las UH de perfusión arterial el único valor con distribución gaussiana, se hicieron gráficas de cajas-bigotes según las categorías angiográficas, mostradas en el Anexo 3, donde se visualizan algunos datos “disparados” (outlayer) en todas las categorías y grupos.

Acuerdo interobservador

Para la prueba diagnóstica de desenlace de este estudio (perfusión TCED), se realizaron dos lecturas independientes de las imágenes por parte de dos radiólogas expertas en imagen cardiorádica (MZ y RDM).

Se realizó la prueba de ICC para valorar el acuerdo, encontrando los siguientes resultados y estadísticos:

Prueba Variables	Alfa Cronbach	Correlación (Pearson)	Correlación intraclassa (ICC)		Prueba F (p)	ANOVA
			Medidas individuales (IC95%)	Medidas promedio (IC95%)		
UH de perfusión arterial por ROI	0.731	0.576	0.574 (0.492-0.660)	0.729 (0.660-0.785)	>0.001	0.155
VAY arterial	0.726	0.57	0.556 (0.465-0.634)	0.715 (0.634-0.776)	>0.001	>0.001
UH de perfusión sistémica por ROI	0.690	0.527	0.514 (0.420-0.597)	0.679 (0.592-0.747)	>0.001	0.004
VAY sistémico	0.677	0.512	0.499 (0.403-0.584)	0.666 (0.574-0.737)	>0.001	0.002

Donde los valores del alfa de Cronbach y de ICC de las medidas promedio muestran buenos estadísticos de acuerdo con significancia (F con $p < 0.05$).

Llama la atención que en la prueba de ANOVA para evaluar la significancia en [las diferencias](#) de varianzas de los datos de los dos observadores muestran $p > 0.05$ en todos a excepción de las observaciones de UH de la perfusión arterial.

Análisis de regresión de los valores de perfusión en la diferentes fases (UH y YODO) con los resultados angiográficos del CD.

En primera instancia se valoro la distribución de los datos en los diferentes análisis de las alteraciones angiográficas, encontrando falta de “normalidad” predominante en los grupos sin falla en todas las categorías:

Shapiro Wilk						
Variable	Categoría	Trombo 0	Capilar 0	Perfusión subpleural 0	Los 3 (0)	Oclusión 0
UH arterial		0.005	0.061	0.008	0.055	0.029
VAY arterial		0.004	0.013	0.008	0.015	0.040
UH sistémico		>0.001	>0.001	>0.001	>0.001	>0.001
VAY sistémico		0.009	>0.001	>0.001	>0.001	>0.001
Diferencia VAY		>0.001	>0.001	>0.001	>0.001	>0.001
Variable	Categoría	Trombo 1	Capilar 1	Perfusión subpleural 1	Los 3 (1)	Oclusión 1
UH arterial		0.314	0.1	0.433	0.049	0.182
VAY arterial		0.34	0.616	0.573	0.441	0.054
UH sistémico		0.01	0.005	0.006	0.024	0.347
VAY sistémico		>0.001	0.2	0.115	0.56	0.378
Diferencia VAY		>0.001	>0.001	>0.001	>0.001	>0.001

En el análisis bivariado, los resultados encontrados tanto por prueba de [t-Student](#) (teniendo en cuenta la homocedasticidad) y [U de Mann-Whitney](#) son los siguientes, según las categorías angiográficas:

Categoría/ variable	Media grupo 0 (SD)	Media grupo 1 (SD)	U de Mann- Whitney (p)	Diferencia de medias (IC95%)	Levine (p)	T (p)
Trombo						
UH arterial	32.471(10.7)	25.648 (12.7)	>0.001	6.943 (4.630-9.257)	0.008	>0.001
VAY arterial	1.563 (0.71)	1.128 (0.84)	>0.001	0.452 (0.298-0.605)	0.014	>0.001
UH sistémica	27.866 (9.5)	27.608 (13.3)	0.469	0.512 (-1.783-2.807)	>0.001	0.661
VAY sistémico	1.230 (0.54)	1.193 (0.89)	0.280	0.057 (-0.9-0.203)	>0.001	0.448
Diferencia de VAY	6.788 (44.7)	-126.87 (965.9)	>0.001	130.30 (-1.257-261.8)	0.006	0.052
Capilar						
UH arterial	31.129 (11)	24.191 (13.4)	>0.001	6.938 (4.221-9.654)	0.006	>0.001
VAY arterial	1.491 (0.71)	1.007 (0.91)	>0.001	0.484 (0.302-0.666)	0.006	>0.001
UH sistémica	29.118 (11.3)	24.784 (11.6)	>0.001	4.335 (1.869-6.8)	0.984	0.001
VAY sistémico	1.285 (0.74)	1.054 (0.73)	0.002	0.231 (0.072-0.390)	0.612	0.005
Diferencia de VAY	-24.336 (286.7)	-142.33 (1,1)	0.016	117.99 (-91.41-327.4)	0.008	0.267
Perfusión subpleural						
UH arterial	31.582 (11.1)	25.119 (12.8)	>0.001	6.463 (4.014-8.913)	0.045	>0.001
VAY arterial	1.516 (0.71)	1.082 (0.88)	>0.001	0.434 (0.270-0.598)	0.011	>0.001
UH sistémica	28.525 (10.9)	26.62 (12.5)	0.056	1.905 (-0.514-4.324)	0.11	0.122
VAY sistémico	1.266 (0.73)	1.135 (0.76)	0.052	0.131 (-0.022-0.284)	0.16	0.094
Diferencia de VAY	0.04 (59.1)	-149.17 (1,07)	0.002	149.21 (-18.94-316.92)	0.001	0.81
Oclusión						
UH arterial	31.074 (11.4)	19.71 (11.8)	>0.001	11.364 (8.469-14.259)	0.368	>0.001
VAY arterial	1.494 (0.74)	0.664 (0.76)	>0.001	0.830 (0.642-1.019)	0.987	>0.001
UH sistémica	28.17 (11.2)	25.898 (12.9)	0.134	2.73 (-0.972-5.517)	0.16	0.131
VAY sistémico	1.253 (0.73)	1.03 (0.79)	0.064	0.219 (0.18-0.420)	0.566	0.033
Diferencia de VAY	-16.51 (261.9)	-253.22 (1,486.7)	>0.001	236.7 (-108.94-582.34)	>0.001	0.177
Los tres						
UH arterial	31.174 (11.1)	22.255 (13.1)	>0.001	8.919 (6.26-11.578)	0.032	>0.001
VAY arterial	1.498 (0.718)	0.860 (0.89)	>0.001	0.629 (0.443-0.834)	0.042	>0.001
UH sistémica	28.676 (11.2)	24.934 (12.3)	0.003	3.743 (0.940-6.547)	0.408	0.009
VAY sistémico	1.267 (0.72)	1.046 (0.78)	0.009	0.221 (0.0420-401)	0.133	0.012
Diferencia de VAY	-20.587 (273.8)	-185.049 (1,301)	>0.001	164.461 (-99.62-428.5)	0.001	0.219

Se hace notar que **los** valores de perfusión en la fase arterial (UH y YODO) fueron las únicas variables que presentaron diferencias significativas en los grupos a través de todas las categorías angiográficas.

Curvas ROC

Teniendo en cuenta los resultados de la regresión, se procedió a realizar las curva ROC evaluando el desempeño diagnóstico y áreas bajo la curva (ABC):

Categoría/ variable	Área	SE	Asymptotic Sig.	Asymptotic 95% IC	
				Limite inferior	Limite superior
Trombo					
UH arterial	0.663	0.028	>0.001	0.609	0.717
VAY arterial	0.657	0.028	>0.001	0.603	0.711
Diferencia VAY	0.628	0.029	>0.001	0.572	0.684
Capilar					
UH arterial	0.68	0.031	>0.001	0.614	0.735
VAY arterial	0.68	0.031	>0.001	0.619	0.74
Diferencia VAY	0.576	0.032	0.016	0.513	0.639
Perfusión subpleural					
UH arterial	0.657	0.028	>0.001	0.601	0.713
VAY arterial	0.659	0.029	>0.001	0.603	0.715
Diferencia VAY	0.592	0.03	0.002	0.533	0.651
los tres					
UH arterial	0.719	0.032	>0.001	0.656	0.781
VAY arterial	0.735	0.031	>0.001	0.675	0.795
Diferencia VAY	0.634	0.034	>0.001	0.568	0.701

Oclusión					
UH arterial	0.756	0.034	>0.001	0.691	0.822
VAY arterial	0.793	0.028	>0.001	0.737	0.849
Diferencia VAY	0.679	0.038	>0.001	0.604	0.754

Los resultados arrojaron significancia en la predicción de las características angiográficas, alcanzando ABC con coeficientes aceptables. Se muestran las gráficas respecto a las categorías angiográficas en el Anexo 2.

Se escogió un punto de corte de 21 UH en la fase de perfusión arterial, que presenta 80% de sensibilidad y 61% de especificidad. En cuanto al VAY arterial el punto de corte sería 0.87 mg/ml con una sensibilidad de 80% y especificidad de 63%.

Índices

El cálculo de los índices de captación se realizó entre los segmentos anormales/promedio de normales (sin ninguna alteración angiográfica). Para esta última se creó una variable específica.

Los valores obtenidos en general fueron:

Índice	Media	SE	Mediana	Moda	SD	Sesgo	Kurtosis	Min	Max	S.wilk
UH arterial	0.863	0.022	0.846	0.78	0.343	0.137	0.239	-0.04	1.93	0.351
VAY arterial	0.838	0.029	0.831	0.58	0.457	-0.221	1.248	-1.02	2.3	0.015
Diferencia VAY	-2.45	1.490	-0.468	0	22.36	4.081	57.195	-99.86	232.6	<0.001

Luego se procedió a examinar las diferencias entre los grupos angiográficos con las diferentes categorías angiográficas:

Categoría/variable	Media grupo 0	Media grupo 1	U de Mann-Whitney (p)	Diferencia de medias	Levine (p)	T (p)
Trombo						
UH arterial	0.996	0.787	>0.001	0.209	0.007	>0.001
VAY arterial	1.000	0.725	>0.001	0.274	0.02	>0.001
Diferencia de VAY	1.463	-27.3	>0.001	28.82	0.004	0.053
Capilar						
UH arterial	0.955	0.742	>0.001	0.212	0.006	>0.001
VAY arterial	0.954	0.649	>0.001	0.304	0.007	>0.001
Diferencia de VAY	-5.24	-30.6	0.016	25.44	0.008	0.267
Perfusión subpleural						
UH arterial	0.969	0.770	>0.001	0.198	0.045	>0.001
VAY arterial	0.970	0.696	>0.001	0.273	0.013	>0.001
Diferencia de VAY	0.008	-32.1	0.002	32.17	0.001	0.81
Oclusión						
UH arterial	0.953	0.604	>0.001	0.348	0.368	>0.001
VAY arterial	0.956	0.430	>0.001	0.525	0.964	>0.001
Diferencia de VAY	-3.56	-54.6	>0.001	51.04	>0.001	0.177
Los tres						
UH arterial	0.956	0.683	>0.001	0.273	0.032	>0.001
VAY arterial	0.958	0.556	>0.001	0.402	0.047	>0.001
Diferencia de VAY	-4.43	-39.9	>0.001	35.46	0.001	0.219

Al procesar curvas ROC para estos índices el desempeño diagnóstico no presentó diferencias significativas con el mostrado en las variables de origen.

| El punto de corte escogido para el índice de UH en fase de perfusión arterial sería de 0.66 con una sensibilidad de 80% y especificidad de 60%. Para el índice de VAY arterial fue de 0.56 con sensibilidad de 80% y especificidad de 63%.

Discusión

La TCED es un método de imagen relativamente nuevo que ha mostrado beneficios y aportes en el análisis de las características vasculares y de composición en los estudios médicos.

Nuestro estudio prolectivo de evaluación cuantitativa de la perfusión pulmonar por TCED en pacientes con HTPEC comparándola con los resultados angiográficos quiso valorar el desempeño cuantitativo de esta prueba diagnóstica, presentando resultados robustos y completos; aunque es de notar que fue hecho en una institución de referencia donde puede haber sesgo en la población inherente a las condiciones logísticas de esta clase de hospitales, no obstante, en las revisiones sistemáticas la generalidad de los estudios de prueba diagnóstica en HTPEC presentan condiciones parecidas.

En los factores tomográficos, los valores de realce alcanzados en el tronco de la arteria pulmonar garantizan una calidad diagnóstica óptima para la angiotomografía. Las dosis de radiación efectivas administradas por cada fase estuvieron por debajo de los rangos de referencia para estudios tomográficos dados por el Colegio Americano de Radiología (ACR), que son de 7 mSv para la tomografía de tórax³⁵.

Los resultados de nuestro estudio son similares a los datos dispersos encontrados en la literatura acerca de esta modalidad específica de imagen en poblaciones con HTPEC:

La correlación fue significativa entre los porcentajes de realce de la perfusión pulmonar, tanto arterial como sistémica, con los valores de RVP en el CD con un coeficiente aceptable y una relación inversa. En la prueba de correlación no paramétrica también se observó correlación inversa entre el porcentaje de perfusión sistémica con las presiones pulmonares, lo que sugiere una relación entre la vasculatura pulmonar colateral con la evolución de la enfermedad y la presión de la arteria pulmonar.

Ni las diferencias de VAY ni los valores de perfusión en la fase sistémica muestran diferencias estadísticamente significativas en la gran mayoría de los grupos de las categorías angiográficas, por lo que no se encontró utilidad para distinguirlos, en contraposición con otros trabajos previos²⁵. Esto se podría traducir en recomendar la exclusión de esta fase en el protocolo de estudio de la HTPEC en el contexto clínico rutinario. Aunque aún hay un interés en la literatura acerca del compartimiento fisiológico de la circulación sistémica pulmonar en la evolución y pronóstico de estos pacientes, estos estudios a nivel investigativo podrían n continuar.

Hay un buen desempeño diagnóstico con aceptable acuerdo interobservador de los valores de perfusión en la fase arterial (UH de perfusión y VAY) al correlacionarlos con los resultados angiográficos del CD, siendo un hallazgo constante entre las

categorías propuestas y mostrando diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (con alteración o no), con un mejor rendimiento en la valoración de oclusión total, así como cuando están presentes trombosis, alteración de la perfusión subpleural y retardo en la mancha capilar en el mismo segmento. Los puntos de corte escogidos presentaron una buena sensibilidad, pero baja especificidad.

Estos hallazgos se repiten con los índices calculados a partir de estas variables, siendo congruentes con la lógica matemática.

Conclusiones

Los valores de perfusión en la fase arterial (UH y VAY) tienen un acuerdo interobservador aceptable y al correlacionarlos con los resultados angiográficos del CD presentan un buen desempeño diagnóstico con diferencias significativas entre los grupos (alteración o no) de las categorías angiográficas propuestas.

Hubo mejor rendimiento para la evaluación de ciertas alteraciones, como la oclusión total y cuando estuvieron presentes: trombosis, alteración de la perfusión subpleural y retardo en la mancha capilar en el mismo segmento. Los puntos de corte encontrados presentaron buenas sensibilidades, pero bajas especificidades.

Se sugiere añadir este tipo de análisis como parte de los factores estudiados en la tomografía convencional durante el abordaje diagnóstico de TEP crónica.

Se abre espacio para medir su aporte aunado al análisis multiparamétrico en la tomografía convencional, además de la relación que pueda tener con la evolución y el pronóstico de esta enfermedad.

Referencias

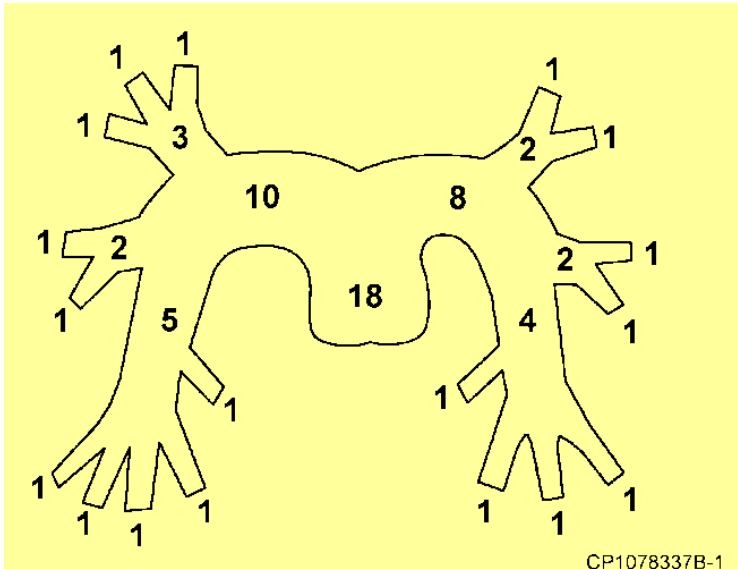
1. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, Langleben D, Manes A, Satoh T, Torres F, Wilkins MR, Badesch DB. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(Suppl):D42–D50.
2. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: D34–D41.
3. Gall H, Hoeper MM, Richter MJ, Cacheris W, Hinzmann B, Mayer E. An epidemiological analysis of the burden of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in the usa, Europe and Japan. *Eur Respir Rev.* 2017;26(143). doi:10.1183/16000617.0121-2016.
4. Becattini C, Agnelli G, Pesavento R, Silingardi M, Poggio R, Taliani MR, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism. *Chest* 130 (2006) 172–175.
5. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz D, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation* 2011; 124: 1973–1981.
6. Riedel M, Stanek V, Widimsky J, Prerovsky I. Long-term follow-up of patients with pulmonary thromboembolism: late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest* 1982;81:151–158
7. Yang SQ, Yang YH, Zhai ZG, et al. Incidence and risk factors of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. *Journal of Thoracic Disease.* 2015;7(11):1927-38.
8. Lang IM. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension - not so rare after all. *Nejm.* 2004;350:2236-2238.
9. Lang IM, Pesavento R, Bonderman D, et al. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. *Eur Respir J* 2013; 41: 462–468.
10. Endrys J, Hayat N, Cherian G. Comparison of bronchopulmonary collaterals and collateral blood flow in patients with chronic thromboembolic and primary pulmonary hypertension. *Heart* 1997; 78:171–176.
11. Auger WR, Kerr KM, Kim NH, Fedullo PF. Evaluation of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension for pulmonary endarterectomy. *Pulm Circ.* 2012;2(2):155-162.
12. Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JS, Corris PA, Peacock AJ, Jenkins DP, et al. Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1122-7.
13. Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, Channick R, Darteville P, Jansa P et al. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: D92–99.
14. Auger WR, Fedullo PF, Moser KM, Buchbinder M, Peterson KL. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary artery obstruction: appearance at angiography. *Radiology.* 1992;182(2):393-398. doi:10.1148/radiology.182.2.1732955.
15. Diffin DC, Leyendecker JR, Johnson SP, et al. Effect of anatomic distribution of pulmonary emboli on interobserver agreement in the interpretation of pulmonary angiography. *AJR Am J Roentgenol* 1998;171(4):1085e9.
16. Tanabe N, Sugiura T, Jujo T, Sakao S, Kasahara Y, Kato H, Masuda M, Tatsumi K. Subpleural perfusion as a predictor for a poor surgical outcome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2012;141:929–934.
17. Hoeper MM, Lee SH, Voswinckel R, Palazzini M, Jais X, Marinelli A, et al. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2546–2552.

18. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006;354(22):2317–2327.
19. Sugiura T, Tanabe N, Matsuura Y, et al. Role of 320-slice CT imaging in the diagnostic workup of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2013; 143:1070–1077.
20. Shetty D, Rogers PJN WM. CT pulmonary angiographic imaging manifestations of chronic pulmonary thromboembolic disease. *West Engl Med J.* 2011;110(3):Article 1.
21. Dong C, Zhou M, Liu D, Long X, Guo T, Kong X. Diagnostic accuracy of computed tomography for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(4):1-13. doi:10.1371/journal.pone.0126985.
22. Tunariu N, Gibbs SJ, Win Z, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med* 2007; 48: 680–684.
23. Johnson TR. Dual-Energy CT: General Principles. *AJR* 2012; 199: S3–S8.
24. Hoey ET, Mirsadraee S, Pepke-Zaba S, Jenkins DP, Gopalan D, Screatton NJ. Dual-Energy CT Angiography for Assessment of Regional Pulmonary Perfusion in Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Initial Experience. *AJR* 2011; 196: 524–532.
25. Hong YJ, Kim JY, Choe KC, et al. Different perfusion pattern between acute and chronic pulmonary thromboembolism: Evaluation with two-phase dual-energy perfusion CT. *AJR* 2013; 200: 812 - 817.
26. Dournes G, Verdier D, Montaudon M, et al. Dual-energy CT perfusion and angiography in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: diagnostic accuracy and concordance with radionuclide scintigraphy. *Eur Radiol* 2014; 24: 42-51
27. Ameli-Renani S, Rahman F, Nair A, et al. Dual-Energy CT for Imaging of Pulmonary Hypertension: Challenges and Opportunities. *Radiographics.* 2013;34(7):1769-1790.
28. Meinel F, Graef A, Thierfelder K, et al. Automated Quantification of Pulmonary Perfused Blood Volume by Dual-Energy CTPA in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der Bildgeb Verfahren.* 2013;186(02):151-156. doi:10.1055/s-0033-1350412.
29. Giordano J, Khung S, Duhamel A, et al. Lung perfusion characteristics in pulmonary arterial hypertension (PAH) and peripheral forms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (pCTEPH): Dual-energy CT experience in 31 patients. *Eur Radiol* (2016).
30. Le Faivre J, Duhamel A, Khung S, et al. Impact of CT perfusion imaging on the assessment of peripheral chronic pulmonary thromboembolism: clinical experience in 62 patients. *Eur Radiol.* 2016;26(11):4011-4020. doi:10.1007/s00330-016-4262-1.
31. Takagi H, Otaa H, Sugimurab K, Otanic K, Tominagaa J, Aokib T, et al. Dual-energy CT to estimate clinical severity of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Comparison with invasive right heart catheterization. *Eur J Radiol* 2016; 85: 1574–1580.
32. Weidman EK, Plodkowski AJ, Halpenny DF, et al. Dual-Energy CT Angiography for Detection of Pulmonary Emboli: Incremental Benefit of Iodine Maps From the Departments of Radiology (. *Radiology.* 2018;(September 2014). doi:10.1148/radiol.2018180594.
33. Johnson TR, Krauss B, Sedlmair M, et al. Material differentiation by dual energy CT, initial experience. *Eur Radiol* 2007; 17: 1510–1517.
34. Araoz FA, Gotway MB, Harrington JR., Harmsen WS, Mandrekar IN. Pulmonary embolism: prognostic CT findings. *Radiology* 2007; 242: 889–897.
35. American College of Radiology. Radiation Dose to Adult From Common Imaging Examination. 2017:18.

ANEXO 1:

A. Escala de puntaje de obstrucción vascular de Qanadli y modificado por Araoz (gráfica tomada de la referencia 34). B. Tabla estandarizada para la inscripción de datos de la perfusión pulmonar medida en TCED.

A.

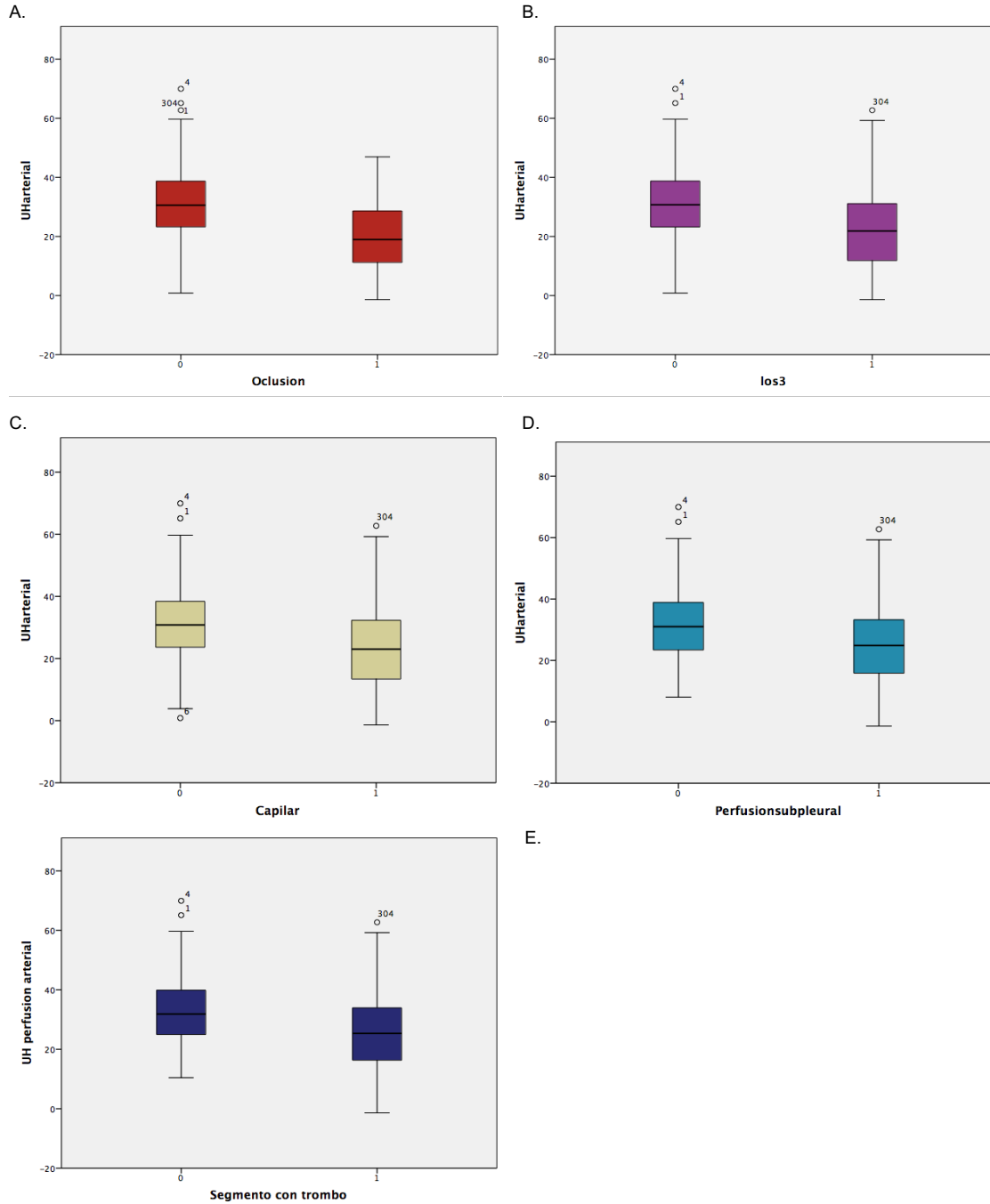


CP1078337B-1

Segmentos pulmonares	ROI	1	2	3	Promedio
Apical LSD					
Anterior LSD					
Posterior LSD					
Medial LM					
Lateral LM					
Superior LID					
Posterior LID					
Lateral LID					
Anterior LID					
Medial LID					
Apicoposterior LSI					
Anterior LSI					
Lingula superior LSI					
Lingula inferior LSI					
Superior LII					
Posterior LII					
Lateral LII					
Anteromedial LII					
LSD: lóbulo superior derecho, LM: lóbulo medio, LID: lóbulo inferior derecho, LSI: lóbulo superior izquierdo, LII: lóbulo inferior izquierdo					

ANEXO 2:

Gráficas de cajas y bigotes de las UH de perfusión arterial comparando los grupos (alteración o no) en cada una de las categorías de la angiografía pulmonar por CD: A. Oclusión, B. Los tres defectos, C. Mancha capilar, D. Perfusión subpleural, E. Trombosis arterial



ANEXO 3:

Gráficas de Curvas ROC de los valores de UH, VAY y Diferencia de VAY para el diagnóstico en las diferentes categorías angiográficas propuestas.

