



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

Facultad de Medicina



TESIS DE TITULACIÓN DE POSGRADO DE LA ESPECIALIDAD MEDICINA
NUCLEAR E IMAGINOLOGÍA MOLECULAR.

**GAMMAGRAFIA DE VENTILACIÓN DINÁMICA PULMONAR.
ACLARAMIENTO DEL ^{99m}Tc -DTPA EN PATOLOGÍA PULMONAR**

PRESENTADA POR:

JOSÉ ALEJANDRO LUGO CRUZ

RESIDENTE DE 3ER AÑO DE MEDICINA NUCLEAR E IMAGINOLOGÍA
MOLECULAR

SEDE: INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES
RESPIRATORIAS.

TUTOR DE TESIS: DR. RENÉ GARIBAY VIRUÉS
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA
NUCLEAR INER.
DR. JORGE MARTIN SCHALCH PONCE DE LEON.
JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA NUCLEAR INER



CIUDAD DE MÉXICO, JULIO 2017



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.

El trabajo es el fruto del esfuerzo y el sacrificio familiar. Gracias a mi esposa Mayra Inés Atilano González, que estuvo conmigo, apoyándome en todo momento. A mis hijos, Mayrin, Christopher y Yari Alessandra, mi motivación y mis ganas de salir adelante. A mis padres, Ma. Guadalupe Cruz Vázquez y José Lugo Castillo, que construyeron los cimientos de este edificio y su apoyo es incondicional. A mi demás familia y amigos, que aportaron un grano de arena a este proyecto.

PROLOGO: (escrito por el tutor después de haber leído la tesis)

ÍNDICE

I. Agradecimientos	2
II. Prólogo	3
III. Marco teórico	5
1. EPOC	
2. Enfermedad pulmonar intersticial.	
3. Hipertensión Arterial pulmonar.	
4. Tromboembolia Pulmonar.	
5. Gammagrafía de ventilación dinámica pulmonar.	
IV. Planteamiento del problema	9
V. Justificación	9
VI. Hipótesis	9
VII. Objetivos	10
VIII. Material y métodos	11
IX. Resultados	14
X. Discusión.	32
1. Análisis cualitativo.	
2. Análisis cuantitativo.	
XI. Puntos que pueden generar error o sesgo.	40
XII. Conclusiones.	41
XIII. Bibliografía.	42

MARCO TEÓRICO:

EPOC:

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad frecuente, prevenible y tratable, que se caracteriza por síntomas respiratorios y limitación del flujo aéreo persistentes, que se deben a anomalías de las vías respiratorias o alveolares causadas generalmente por una exposición importante a partículas o gases nocivos. La limitación crónica del flujo aéreo que es característica de la EPOC es producida por una combinación de enfermedad de vías aéreas pequeñas (por ejemplo, bronquiolitis obstructiva) y destrucción del parénquima (enfisema), cuyas contribuciones relativas varían de un individuo a otro.¹

En todo el mundo, el factor de riesgo más comúnmente observado para EPOC es fumar tabaco. Otros tipos de consumo de tabaco (por ejemplo, pipa, puros, pipa de agua) y de marihuana son también factores de riesgo para EPOC. La contaminación atmosférica ambiental, laboral y de espacios interiores (esta última como consecuencia de la combustión de combustibles de biomasa) constituyen también factores de riesgo importantes.²

Es necesaria una espirometría para establecer el diagnóstico; la presencia de un valor de FEV₁/FVC posbroncodilatador < 0,70 confirma la presencia de una limitación persistente del flujo aéreo.³

ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL:

Las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) constituyen un grupo de afecciones con manifestaciones clínicas, radiológicas y funcionales respiratorias similares, en las que las principales alteraciones anatomopatológicas afectan las estructuras alveolointersticiales.⁴

El término EPID no describe en realidad el sustrato anatomopatológico de dichas entidades clínicas, puesto que éstas afectan no sólo las estructuras alveolointersticiales, sino también, en muchas ocasiones,

las pequeñas vías respiratorias, así como la vasculatura pulmonar.⁵

La etiología de las EPID es muy variada. En la actualidad se conocen más de 150 causas diferentes, aunque sólo en aproximadamente el 35% de ellas es posible identificar el agente causal.

La tomografía axial computarizada (TAC) torácica es más sensible que la radiografía de tórax para el estudio de las alteraciones del intersticio pulmonar. En el estudio de las EPID debe realizarse siempre la TAC de alta resolución (TACAR). Esta técnica permite la detección de la enfermedad en los casos con radiografía de tórax normal. Además, resulta útil para valorar la extensión de las lesiones parenquimatosas y su naturaleza, ya que las imágenes reticulares son indicativas de fibrosis, y las imágenes en vidrio deslustrado, de inflamación.⁶

Aunque algunos estudios han señalado la utilidad de la gammagrafía con ^{99m}Tc-DTPA (dietilaminopentacetato) para valorar la permeabilidad epitelial y la evolución de las EPID, no existen datos suficientes para recomendar su utilización.

El diagnóstico definitivo y específico de las EPID requieren muchos casos el análisis histológico del parénquima pulmonar.⁷

HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR:

La hipertensión pulmonar (HTP) es un estado fisiopatológico más que una enfermedad, que se presenta en las etapas avanzadas de gran parte de las enfermedades cardíacas y pulmonares. Además, con mucho menor frecuencia, se puede presentar como una enfermedad primaria.⁸

Como definición es la presión media de la arteria pulmonar mayor de 25 mm de Hg en reposo, o mayor de 30 mm de Hg con ejercicio.⁹

La disnea y fatigabilidad fácil se deben a la dificultad para entregar oxígeno durante actividad física como resultado de la inhabilidad para aumentar el gasto cardíaco cuando la demanda aumenta en pacientes con

enfermedad pulmonar pura y además por aumento de la presión venosa pulmonar en los pacientes con HTP secundaria.

El dolor torácico se produce por isquemia ventricular derecha, por flujo coronario reducido ante una masa ventricular aumentada, y presiones sistólicas y diastólicas elevadas.¹⁰

TROMBOEMBOLIA PULMONAR:

Es la obstrucción a los flujos sanguíneos de arteria (s) pulmonar (es) generados por cualquier causa fisiopatológica.

Métodos diagnósticos: Arteriografía pulmonar: Es el método de referencia con especificidad del 100%, tiene una morbilidad del 4%, y una mortalidad del 0.2%.

Desde el punto de vista práctico se indica en: Cuando se precise un diagnóstico ante la sospecha clínica elevada y pruebas no invasivas no concluyentes o negativas.¹¹

Angiotac pulmonar: Tiene una sensibilidad del 95 al 100% y una especificidad del 97%. La sensibilidad es menor cuando el embolo es confinado a arterias subsegmentarias. Indicado en todos los pacientes con sospecha de TEP y es actualmente el estudio no invasivo más empleado por la rapidez de resultados y la interpretación equivalente a la gammagrafía pulmonar.¹²

Gammagrafía de ventilación perfusión: Su utilidad actual se encuentra en aquellos pacientes quienes por falla renal se contraíndique el empleo de medio de contraste, el angiotac no permite evaluar arterias subsegmentarias. Ha sido relegado por el amplio uso del angiotac, sin embargo existe evidencia que muestra mayor especificidad y sensibilidad con la técnica de adquisición adecuada (SPECT/CT de ventilación/perfusión)¹³

GAMMAGRAFÍA DE VENTILACIÓN DINÁMICA PULMONAR:

Existe poca evidencia y algunos estudios aislados sobre la vida media biológica del ^{99m}Tc-DTPA en los pulmones en un estudio gammagráfico de ventilación dinámica. Todos coinciden en el contexto fisiopatológico de que la

eliminación del radiotrazador por los pulmones hacia la circulación mayor, dependerá de muchos factores, entre ellos, el estado actual de la función pulmonar.

En términos generales, las moléculas del radioaerosol pasan a través de la barrera alveolo-capilar por difusión pasiva. Si hay destrucción parenquimatosa alveolar, atravesará mucho más rápido dicha barrera, en cambio, si existe un patrón de obstrucción alveolar, las partículas de ^{99m}Tc -DTPA permanecerán un tiempo mayor del habitual dentro del alveolo.

Se han realizado diversos estudios al respecto con resultados poco exitosos, esto debido a que el proceso de adquisición dinámica pulmonar no está estandarizado.¹⁴

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

La gammagrafía pulmonar ventilación/perfusión es ampliamente utilizada en la actualidad siendo su principal motivo de realización del estudio la sospecha de tromboembolia pulmonar, sin embargo, existen otras indicaciones las cuales incrementan el potencial diagnóstico del estudio.

Las curvas tiempo/actividad en un estudio dinámico nos permiten evaluar la cinética de los radiofármacos utilizados en los distintos órganos, las más populares son aquellas realizadas en las gammagrafías renales, que aportan un análisis cuantitativo al estudio y permite una valoración completa de la fisiología renal.

Si se calculan parámetros similares en la etapa de aclaramiento pulmonar del ^{99m}Tc -DTPA en una fase de ventilación pulmonar de una adquisición dinámica, podemos obtener la cinética pulmonar de dicho radiofármaco en el pulmón y comprender los diversos mecanismos fisiopatológicos que incrementen o disminuyan la velocidad de aclaramiento. Estos mecanismos pueden estar presentes en distintas enfermedades pulmonares que se pueden categorizar en grupos.

JUSTIFICACIÓN:

Este trabajo forma parte de un proyecto de tesis para la titulación de la especialidad médica. El tema fue elegido por la prevalencia de las enfermedades pulmonares en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, la escasa literatura que existe acerca de la gammagrafía pulmonar dinámica ventilatoria y el uso potencial que dicha técnica puede representar.

HIPÓTESIS:

El tiempo medio de aclaramiento del ^{99m}Tc -DTPA en un estudio de gammagrafía dinámica pulmonar se modifica de acuerdo a las circunstancias individuales de cada paciente, los más estudiados al momento están relacionados con diversos factores como el tabaquismo, y las enfermedades pulmonares como el EPOC, las

enfermedades intersticiales y algunas patologías infecciosas.

Dependiendo el mecanismo fisiopatológico pulmonar es como se llevará a cabo tal modificación. Existe escasa literatura al respecto, donde se ha demostrado que el tiempo medio de aclaramiento se acorta en la mayoría de los casos. En términos generales si el proceso en estudio mantiene un mecanismo de destrucción alveolar, el patrón de aclaramiento será más rápido, en cambio, si impera un proceso obstructivo pulmonar el aclaramiento pulmonar deberá disminuir respecto al normal.

No existe evidencia significativa que puedan ser usados como valores normales para fines del estudio, ya que el procedimiento de gammagrafía de ventilación dinámica pulmonar no se realiza con cotidianidad en los institutos y por lo tanto no existe un estándar comparativo, se propone un protocolo de adquisición que minoriza los tiempos y prioriza en los cálculos que también será evaluado en los resultados del texto.

OBJETIVOS:

Calcular el tiempo medio de aclaramiento del ^{99m}Tc -DTPA en un estudio gammagráfico dinámico de ventilación pulmonar.

Calcular la pendiente de la curva de eliminación obtenida del aclaramiento del ^{99m}Tc -DTPA.

Analizar y comparar los resultados obtenidos en las diversas patologías pulmonares prevalentes en la población muestra.

Discriminar y categorizar las diferencias en los patrones de aclaramiento pulmonar de acuerdo a las patologías de estudio.

Obtener un punto de corte de acuerdo a los valores obtenidos en las diferentes patologías pulmonares estudiadas con el fin de estimar la sensibilidad y especificidad más asertiva para cada patología.

MATERIALES Y MÉTODOS:

Previo consentimiento informado, se realizó una adquisición dinámica de 20 minutos en proyección anterior y posterior de tórax, inmediatamente después del SPECT/CT de ventilación que se realiza de forma cotidiana en el servicio (ver *protocolo de gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión del servicio*). Simultáneo a la adquisición dinámica se realizó la adquisición de la estática de tórax en ventilación de 5 minutos que forma parte del protocolo habitual para cuantificación (figura 1).

Dicha adquisición dinámica se realizó a todos los pacientes que acudieron al servicio de medicina nuclear durante el periodo del 1 de junio de 2016 hasta el 28 de febrero de 2017 a realizarse gammagrafía pulmonar ventilación/perfusión sin importar el motivo de envío ni las patologías prevalentes en los pacientes.

La única diferencia significativa del protocolo habitual de adquisición de la gammagrafía pulmonar fue el incremento de 15 minutos de tiempo de adquisición, se estimó que dicho tiempo puede ser bien tolerado por todos los pacientes que acudieron para realizarse este estudio gammagráfico y se excluyó a todo aquel paciente que manifestó no poder permanecer este tiempo de estudio sobre el equipo.

Una vez adquiridas las imágenes fueron procesadas de forma convencional y reportadas por los médicos nucleares y radiólogo adscritos del servicio.

La imagen dinámica obtenida fue procesada de forma automática con el software del servicio (Syngo My Apps de Siemens) obteniendo los tiempos medios de aclaramiento para cada pulmón. Previamente para obtener dicho resultado el procesamiento obtiene las imágenes de media geométrica de ambos pulmones. Se dibuja un contorno en cada pulmón (ROI o región de interés) y se obtiene una curva de tiempo actividad en forma lineal, de donde se obtiene el valor del tiempo medio de aclaramiento (figura 2).

Adicionalmente se realizó un cálculo manual de la pendiente de aclaramiento, obteniendo las cuentas de la imagen inicial y las cuentas de la imagen final. La pendiente se obtuvo con la ecuación simple de la recta $f(x)=mx+b$ donde "m" corresponde a la pendiente.

Ambos resultados (pendiente de aclaramiento y tiempo medio de aclaramiento) se compararon de acuerdo a los grupos preseleccionados.

Los grupos incluyen subgrupos de enfermedades donde destacan EPOC, Asma, Enfermedad pulmonar intersticial, enfermedad pulmonar infecciosa, Lesiones pulmonares en protocolo preoperatorio, hipertensión arterial pulmonar, tromboembolia pulmonar y pacientes sin evidencia clara de enfermedad al momento del estudio. También se compararon los resultados de acuerdo al índice tabáquico y el uso de oxígeno suplementario.

Los resultados obtenidos fueron solamente usados para esta investigación.

Dicho estudio no requirió recursos económicos para su realización y se manifiesta que no existe conflicto de interés de ninguna índole.

PROTOCOLO DE ADQUISICIÓN DE GAMMAGRAFÍA PULMONAR DE VENTILACIÓN EN EL INER.

1. Ventilación del paciente con 30 mCi de ^{99m}Tc -DTPA con el sistema de ventilación Swirler provisto. Dicho procedimiento se realiza con las medidas de seguridad radiológica adecuadas en un espacio diseñado exclusivo.
Tiempo de duración aproximado: 5 a 15 minutos.
2. Con el paciente en decúbito supino en la camilla de la gammacámara Symbia T2 de Siemens se realiza SPECT de tórax inmediatamente después del procedimiento de ventilación (64 imágenes por detector, 10 segundos por cada imagen).
3. Se realiza adquisición de imagen estática de tórax en proyección anterior y posterior de 5 minutos inmediatamente después de la adquisición del SPECT.

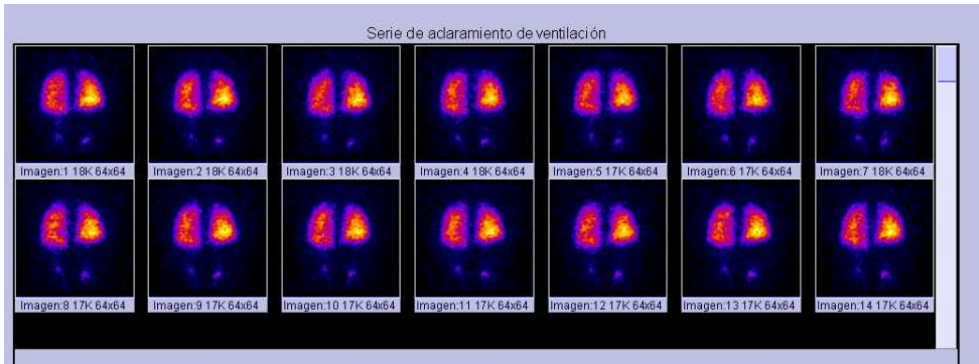


FIGURA 1: Serie dinámica de ventilación pulmonar. Las imágenes mostradas en proyección posterior de ambos pulmones muestran discreta disminución de la captación del radiofármaco con el paso del tiempo. Son obtenidas imágenes de 30 segundos durante 20 minutos.



FIGURA 2. Curva de tiempo actividad de la imagen dinámica de ventilación pulmonar. La línea roja representa al pulmón izquierdo, mientras que la línea verde representa al pulmón derecho, ambas líneas son de similares características y mantienen un patrón de descenso (pendiente negativa).

RESULTADOS:

De acuerdo a la metodología mencionada se realizó un estudio transversal, observacional, descriptivo en la muestra censal obtenida.

En el periodo indicado se obtuvieron 126 pacientes a los cuales se les realizó una imagen dinámica de 20 minutos (30 segundos por imagen) de la ventilación pulmonar.

Las variables independientes a estudiar son la prevalencia de enfermedades pulmonares dentro de la población.

Los criterios de inclusión fueron todos aquellos pacientes que presentaban como enfermedad pulmonar única cualquiera de las siguientes: EPOC, Enfermedad pulmonar intersticial, hipertensión arterial pulmonar, y aquellas patologías enviadas únicamente para valoración prequirúrgica; siempre y cuando el estudio de gammagrafía pulmonar ventilación/perfusión resultara negativo. También fueron incluidos aquellos pacientes sin antecedente de enfermedad pulmonar con estudio de gammagrafía pulmonar positivo para tromboembolia pulmonar aguda. Los pacientes menores de edad y aquellos con 2 o más patologías pulmonares concomitantes fueron excluidos del estudio.

Con este análisis de datos y de acuerdo a los criterios de inclusión/exclusión quedaron únicamente 75 pacientes para el abordaje estadístico.

El análisis estadístico se realizó con MedCalc Statistical Software version 13.3.3 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2014)

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DEL ESTUDIO:

Fueron analizados estadísticamente un total de 75 pacientes, 45 del sexo femenino y 30 del sexo masculino, con un promedio de edad de 51.9 años, edad mínima de 18 años y edad máxima de 88 años. La clasificación por patologías pulmonares fue la siguiente:

- Sin enfermedad previa negativo para TEP: 03
- Para valoración preoperatoria: 17
- EPOC: 12
- Enfermedad pulmonar intersticial: 15
- Sin antecedentes con estudio positivo para TEP: 11
- Hipertensión arterial pulmonar: 17
- TOTAL: 75

Se tomaron como enfermedades concomitantes para su evaluación estadística las siguientes:

- Sin enfermedad concomitante: 37
- Hipertensión arterial sistémica: 09
- Diabetes Mellitus: 02
- Obesidad: 02
- Apnea obstructiva del sueño: 06
- Múltiples: 19

Del total de pacientes se obtuvo una muestra de 21 fumadores y 14 pacientes con oxigenoterapia.

A las imágenes obtenidas se realizó la curva tiempo actividad, el análisis del tiempo medio de aclaramiento y la pendiente individualmente de cada pulmón.

DISTRIBUCIÓN DE LOS VALORES DEL ACLARAMIENTO DEL ^{99m}Tc -DTPA POR PATOLOGÍA PULMONAR.

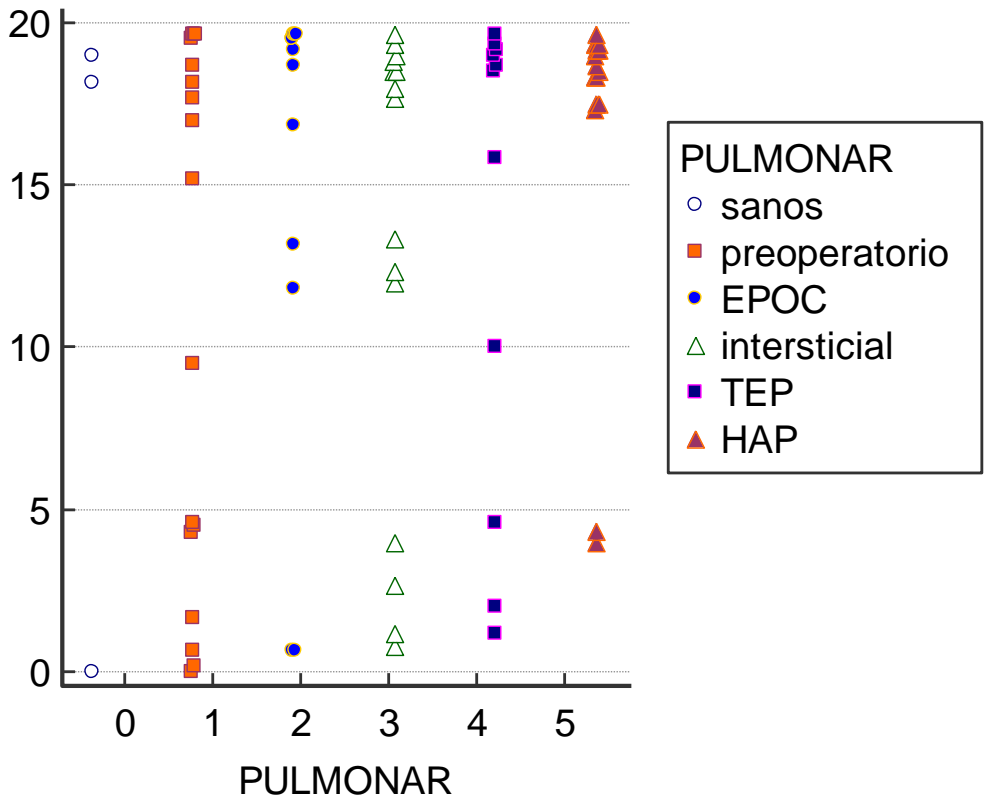


FIGURA 3. Distribución de los valores del tiempo medio de aclaramiento en pulmón derecho en los diferentes grupos de patologías estudiadas, las patologías con más pacientes con un tiempo medio de aclaramiento menor a 5 minutos son los pacientes preoperatorios y con enfermedad intersticial.

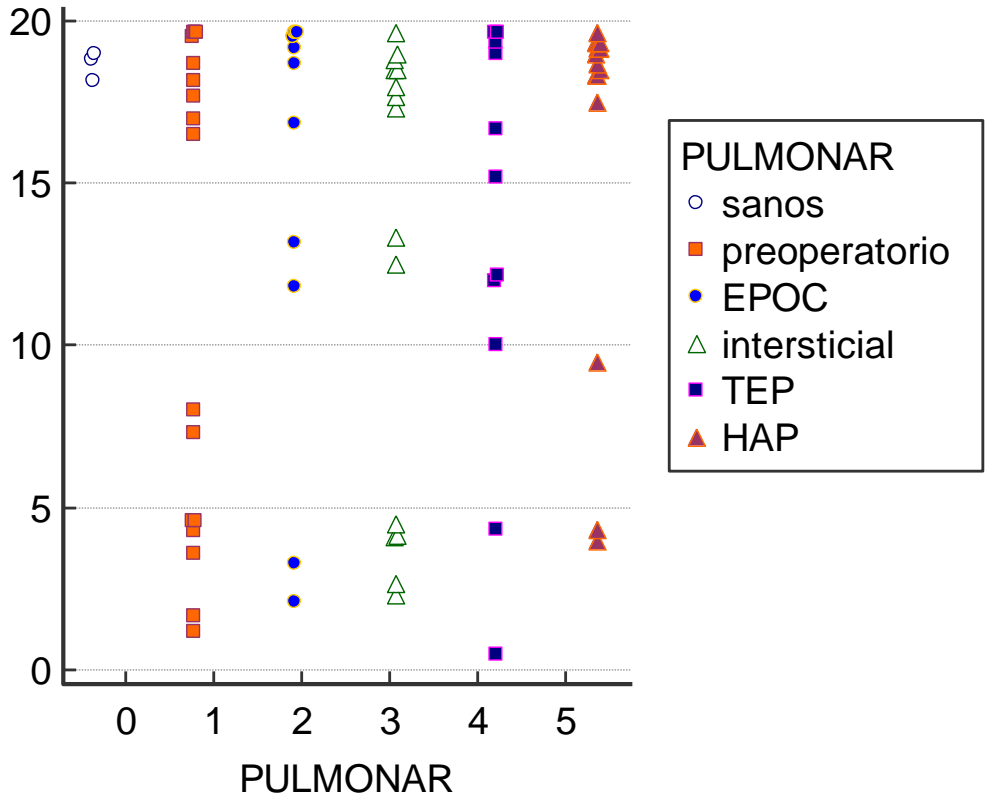


FIGURA 4. Distribución de los valores del tiempo medio de aclaramiento en pulmón izquierdo, de similares características que el pulmón derecho.

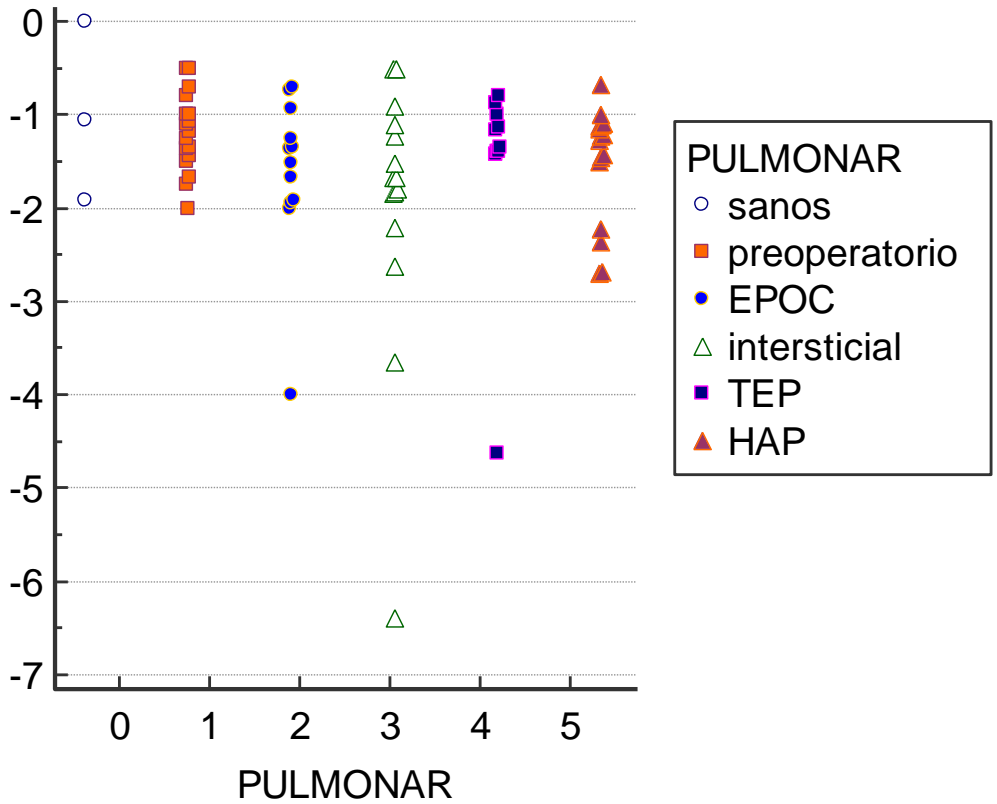


FIGURA 5. Pendiente del aclaramiento del pulmón derecho. Las patologías con pendientes de -2 o mayores, se encuentran en su mayoría en enfermedad intersticial e hipertensión arterial pulmonar.

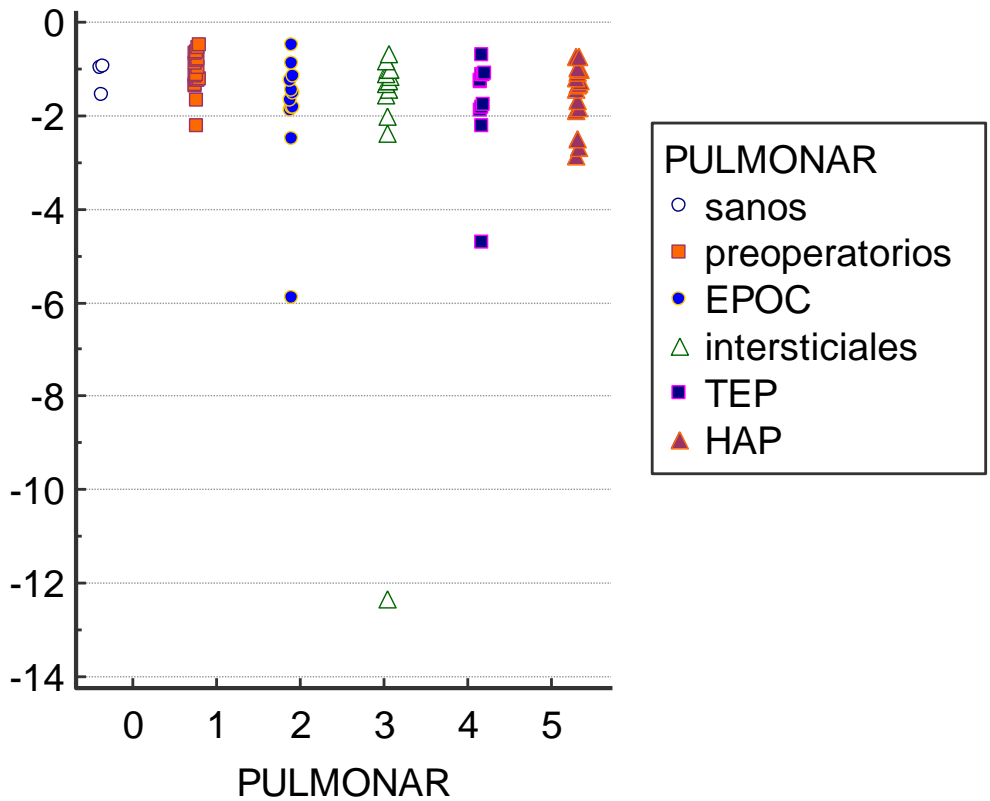


FIGURA 6. Pendiente del aclaramiento del pulmón izquierdo. La distribución de los valores es más homogénea que en el pulmón derecho, lo que traduce menor afectación pulmonar. El paciente con la pendiente más negativa está en el grupo de enfermedad intersticial.

DISTRIBUCIÓN DEL ACLARAMIENTO PULMONAR DEL ^{99m}Tc -DTPA EN PACIENTES CON OXÍGENO Y FUMADORES.

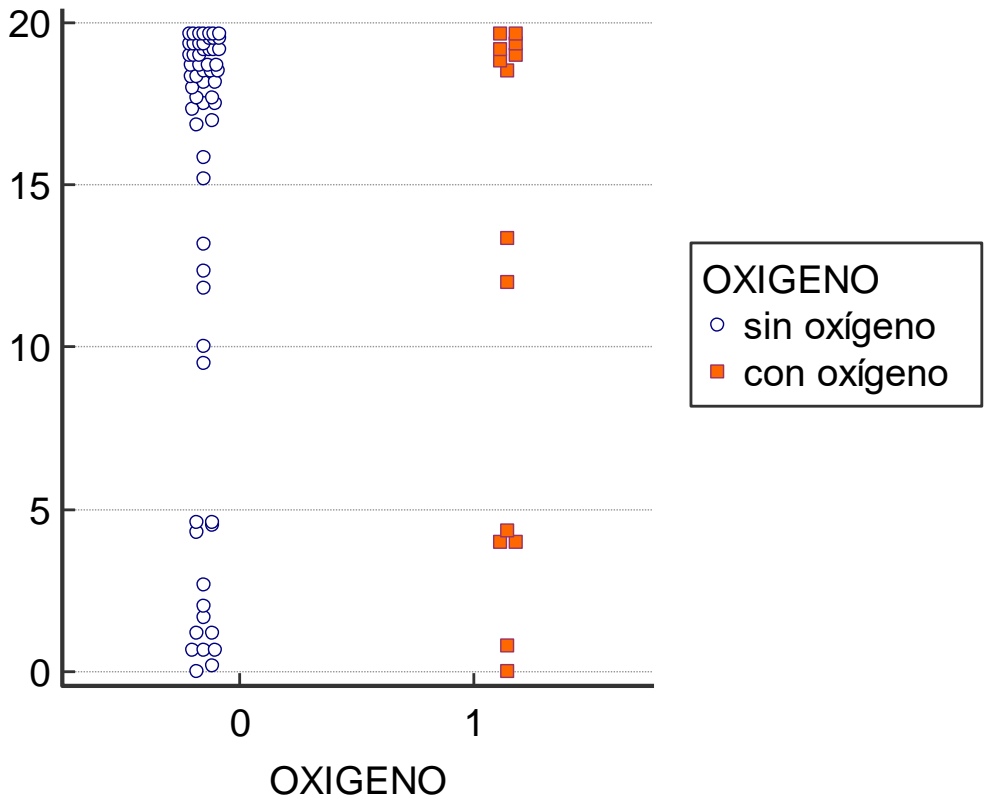


FIGURA 7. Distribución del tiempo medio de aclaramiento en pulmón derecho en pacientes sin oxigenoterapia vs con oxigenoterapia. El patrón de distribución en ambos grupos es similar.

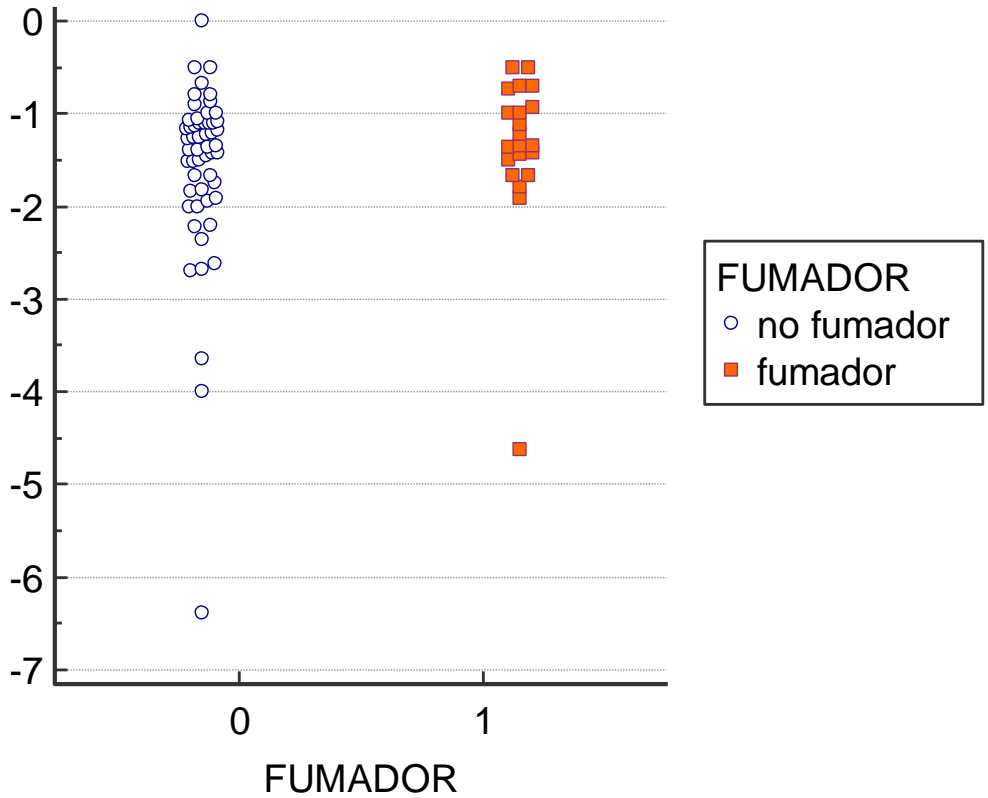


FIGURA 8. Pendiente de aclaramiento en pulmón derecho, el grupo no fumador tiene más pacientes con valores de pendiente de -2 o mayores, fumar no produce incremento en la pendiente de eliminación.

DISTRIBUCIÓN DE LA PENDIENTE DE ELIMINACIÓN EN LOS DISTINTOS GRUPOS DE COMORBILIDADES.

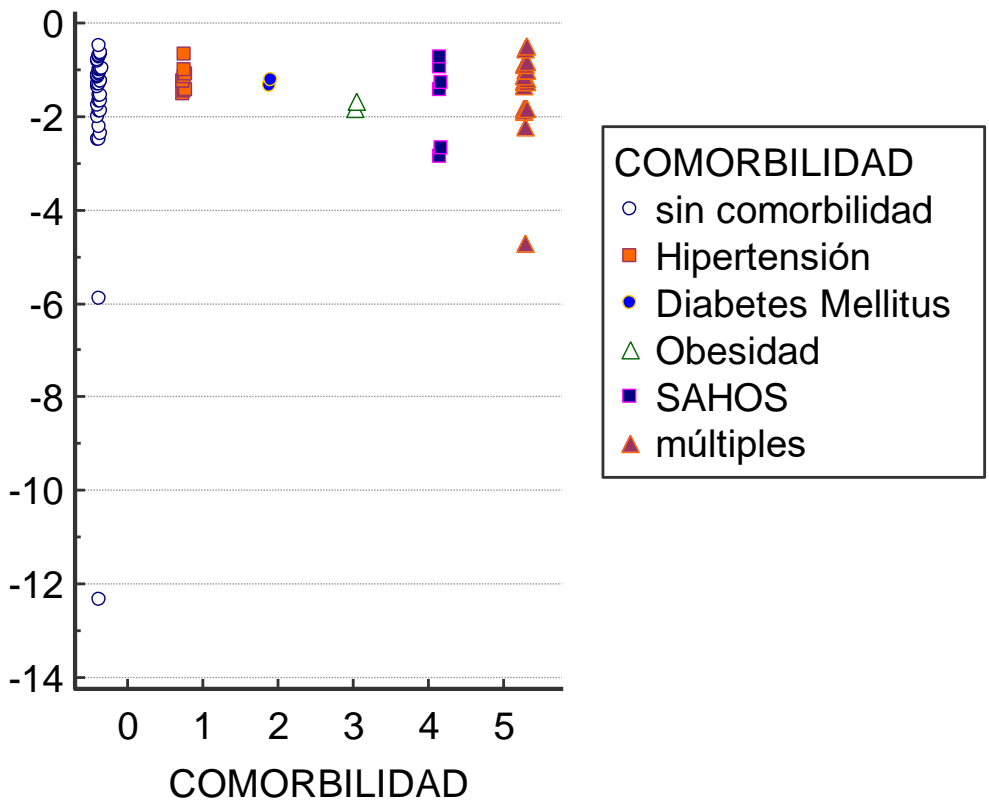


FIGURA 9. Pendiente de aclaramiento del pulmón izquierdo de acuerdo a las distintas comorbilidades. No hay evidencia de diferencia significativa entre los distintos grupos de comorbilidades.

SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD EN PATOLOGÍA PULMONAR.

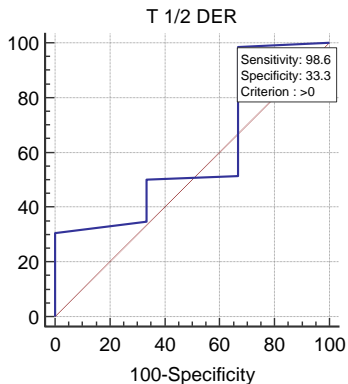
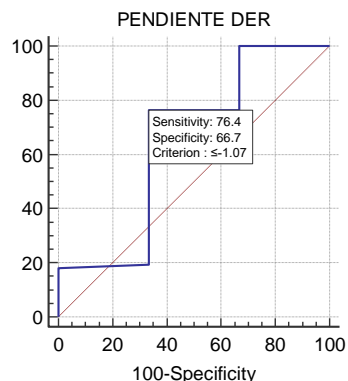


FIGURA 11. Los valores de sensibilidad y especificidad para patología pulmonar general parecen tener mejor correlación clínica, el valor no es reproducible por el escaso número de pacientes no enfermos.

FIGURA 10. De acuerdo al valor de corte calculado de forma semiautomática por el software el estudio tiene sensibilidad de 98.6% y especificidad de 33.3%, valor no reproducible por el escaso número de no enfermos.



Los resultados obtenidos en el pulmón izquierdo son similares y no son incluidos, ya que como en los ejemplos anteriores el escaso número de pacientes no enfermos no permite su reproducibilidad.

El análisis de sensibilidad y especificidad se realizó tomando en cuenta una prevalencia desconocida de la enfermedad en la población y con el método de Hanley & McNeil, los resultados comparado con el método de DeLong et al. son similares, pero el índice de confianza es mayor.

SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD EN PACIENTES PREOPERATORIOS.

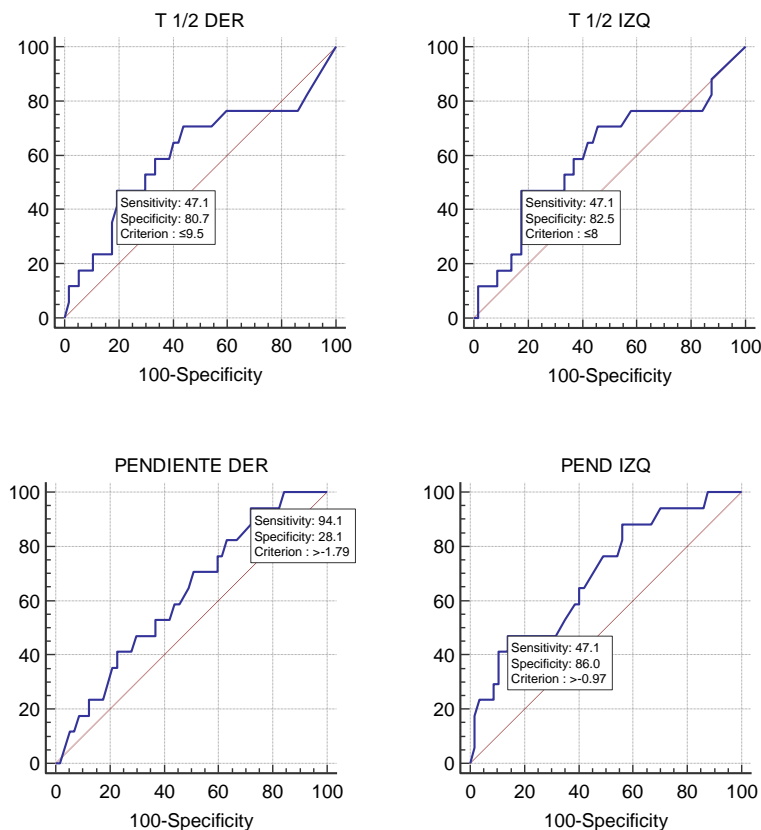


FIGURA 12. Las curvas ROC de sensibilidad y especificidad para pacientes con patología pulmonar enviados al servicio como análisis preoperatorio, muestran en general adecuada correlación entre los valores de sensibilidad, especificidad y el punto de corte, excepto los valores obtenidos para la pendiente derecha. Los valores de sensibilidad son bajos y como el grupo de estudio incluye distintas patologías pulmonares, tiene escaso valor diagnóstico.

SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD EN PACIENTES CON EPOC.

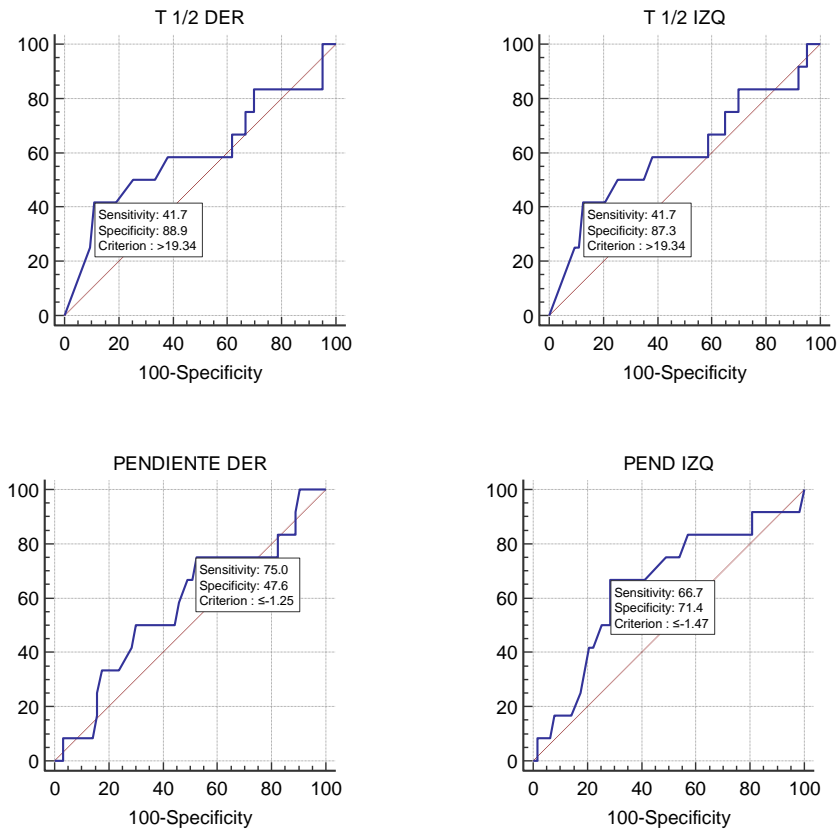


FIGURA 13. Los valores de sensibilidad (41.7%) y especificidad (88.9% y 87.3%) obtenidos del tiempo medio de aclaramiento para ambos pulmones tienen como criterio de referencia un valor >19.34. La pendiente de eliminación mostró una sensibilidad de 75% y especificidad de 47.6% para el pulmón derecho y una sensibilidad de 66.7% y especificidad de 71.4%, el valor de criterio de referencia es distinto para ambos pulmones, por lo tanto dichos valores son poco reproducibles.

SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD EN ENFERMEDAD INTERSTICIAL.

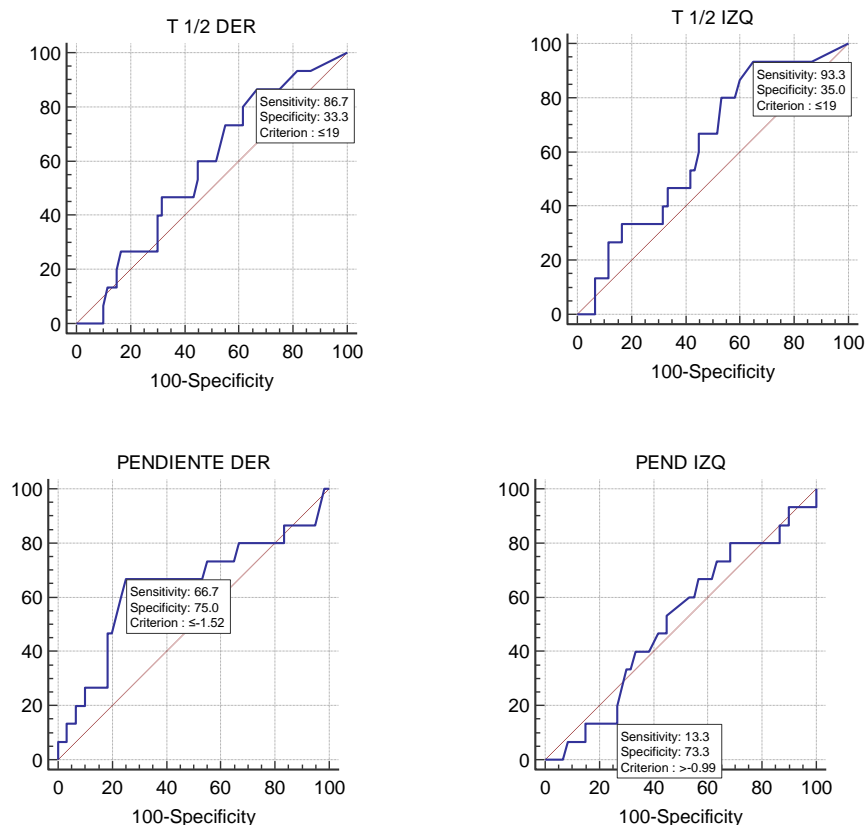


FIGURA 14. Los valores de sensibilidad (86.7% y 93.3%) y especificidad (33.3% y 35%) obtenidos del tiempo medio de aclaramiento para ambos pulmones tienen como criterio de referencia un valor $<$ o igual a 19. Dicho valor a pesar de no ser estadísticamente significativo ($P= 0.4926$) debido al tamaño de la muestra, es un valor importante de estudios futuros. Los valores de sensibilidad, especificidad y el criterio de referencia para la pendiente de eliminación es diferente en ambos pulmones, aunque con alta especificidad para ambos y puede ser usado como complemento de la vida media de eliminación.

SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD EN TROMBOEMBOLIA PULMONAR.

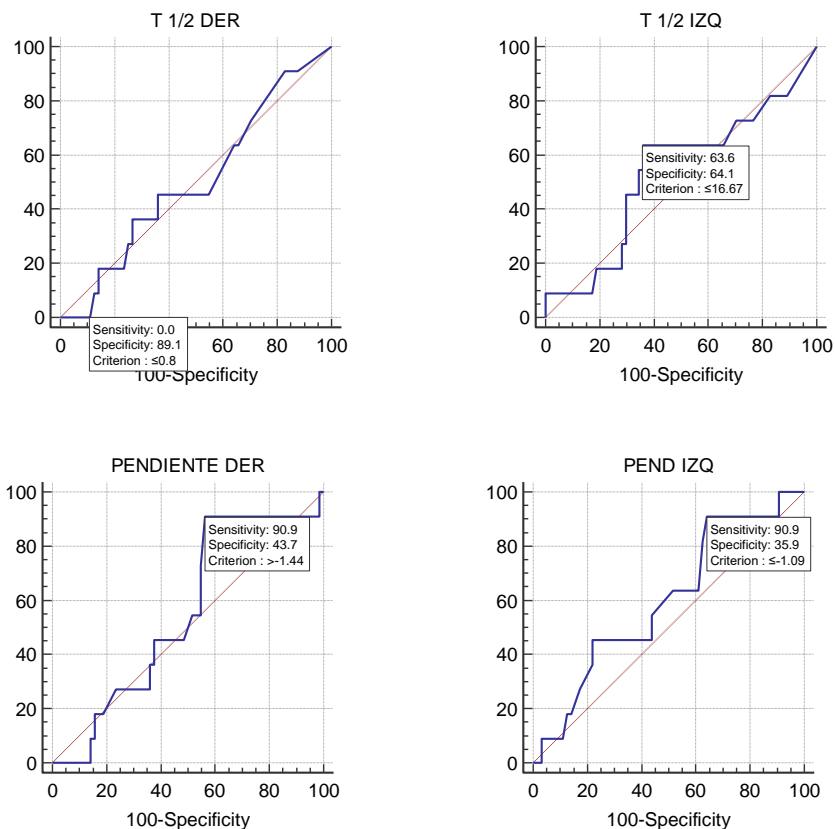


FIGURA 15. Los valores de sensibilidad, especificidad, y el valor de criterio de referencia más significativo es muy discrepante entre ambos pulmones. Los valores de referencia en 3 de las 4 curvas ROC mostradas muestran valores con tendencia a un tiempo de eliminación corto y una pendiente de eliminación más negativa.

DISTRIBUCIÓN DE LA FUNCIÓN PULMONAR VENTILATORIA
RELATIVA EN PACIENTES CON TROMBOEMBOLIA PULMONAR VS
PACIENTES SIN TROMBOEMBOLIA PULMONAR.

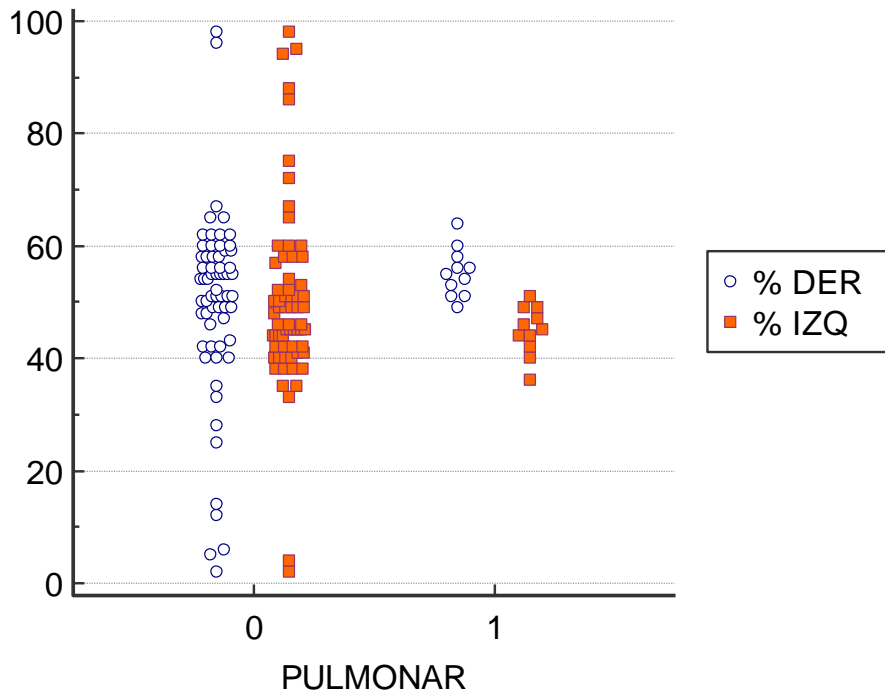


FIGURA 16. Representación de la función pulmonar ventilatoria en porcentaje de cada paciente en estudio. La columna 0 corresponde a los pacientes sin TEP, la columna 2 corresponde a los pacientes con TEP. En términos generales los pacientes con TEP tienen mayor función ventilatoria pulmonar derecha, y no existe una diferencia mayor del 30% entre ambos pulmones.

SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD EN HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR.

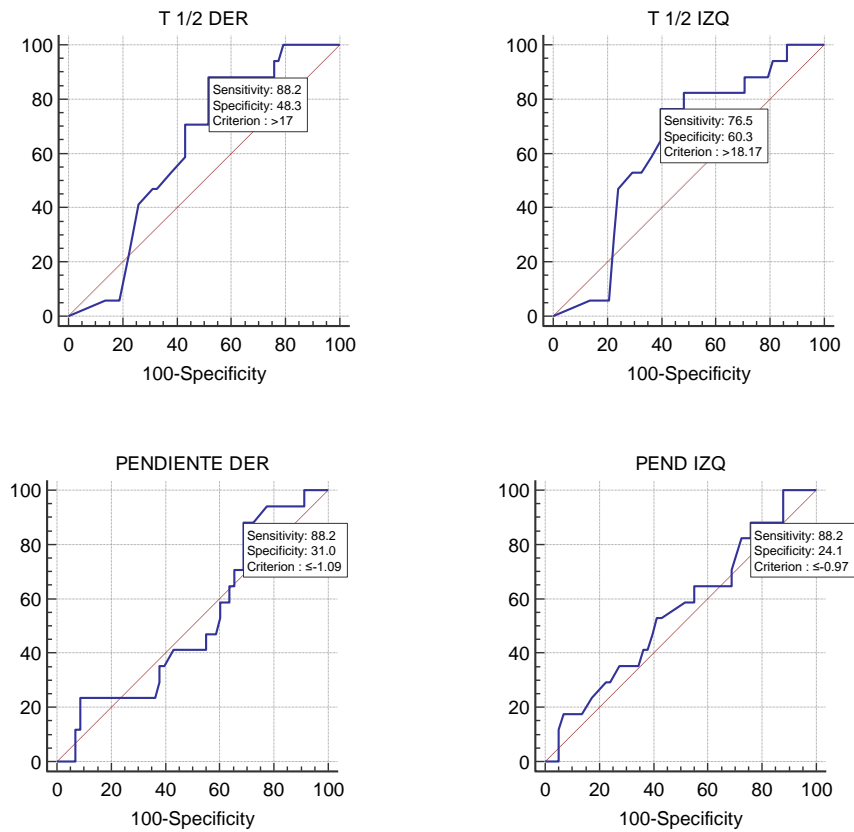


FIGURA 17. La sensibilidad y especificidad del pulmón derecho (88.2% y 48.3%) así como el valor que se utiliza como criterio (>17) es similar que los valores del pulmón izquierdo (76.5%, 60.3% y >18.17). Los valores de la pendiente de eliminación también tienen correlación. De todas las patologías es la que mostró niveles más altos de significancia estadística. (P: 0.0426)

FUNCIÓN PULMONAR VENTILATORIA RELATIVA EN HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR.

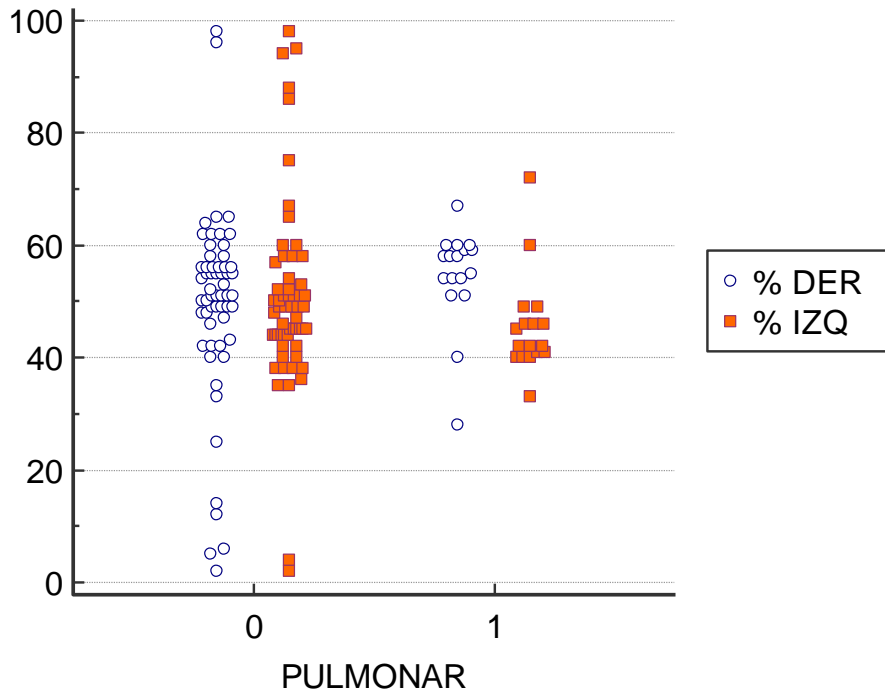


FIGURA 18. Distribución de la función ventilatoria pulmonar relativa. La columna 0 corresponde a los pacientes sin hipertensión pulmonar y la columna 1 corresponde a los pacientes con diagnóstico de hipertensión pulmonar. La distribución es de similares características que en los pacientes con Tromboembolia pulmonar. Ningún paciente con Hipertensión pulmonar tiene más del 60% de diferencia entre ambos pulmones.

**DISTRIBUCIÓN DE LA FUNCIÓN VENTILATORIA PULMONAR
RELATIVA EN PACIENTES CON Y SIN OXIGENOTERAPIA.**

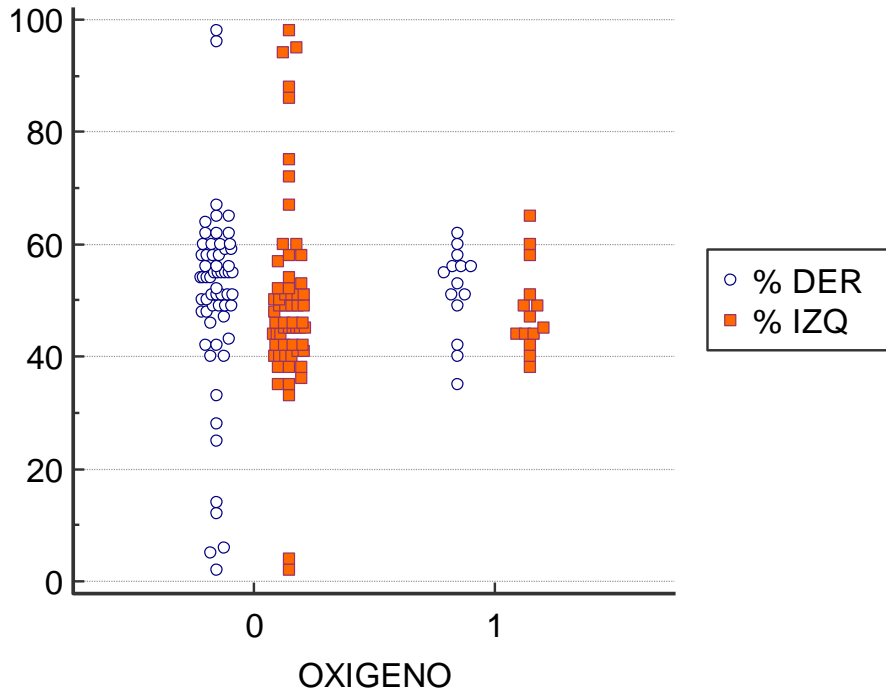


FIGURA 19. La distribución de la función pulmonar relativa de cada pulmón expresada en porcentaje muestra una distribución más homogénea en aquellos pacientes que utilizan oxígeno suplementario. Todos los casos de los pacientes con óxigenoterapia tienen una diferencia entre ambos pulmones menor al 30%.

DISCUSIÓN: Análisis cualitativo de las curvas.

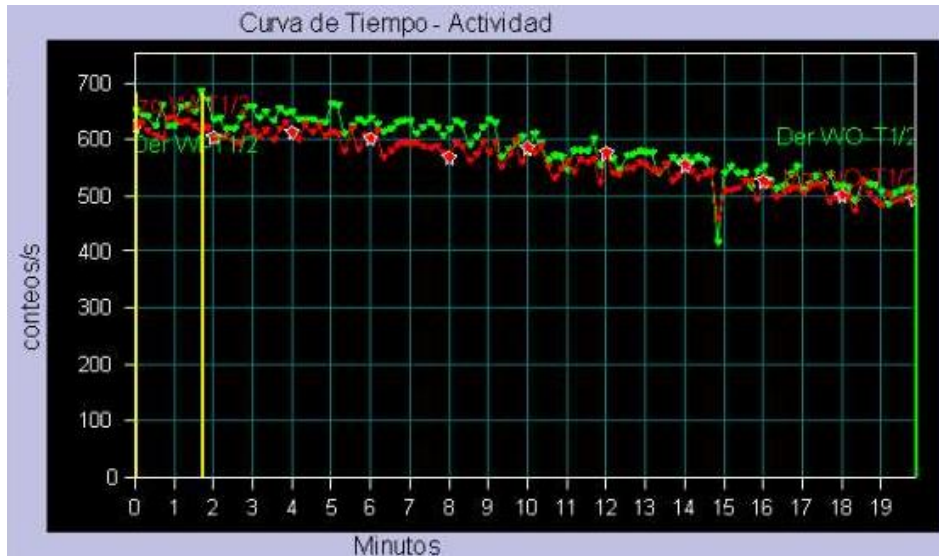


FIGURA 20. Curva tiempo-actividad del aclaramiento pulmonar de un paciente sin antecedente de enfermedad y negativo para tromboembolia pulmonar. La línea verde corresponde al pulmón derecho y la línea roja corresponde al pulmón izquierdo. Ambas líneas de comportamiento similar, simétrico, con un descenso leve durante toda su trayectoria.

Se realizó solo a 3 pacientes con estas características (paciente sin antecedente y negativo para tromboembolia pulmonar) por lo que su análisis estadístico resulta complicado.



FIGURA 21. Curva tiempo-actividad del aclaramiento pulmonar de un paciente con tuberculosis izquierda quien es enviado para valoración preoperatoria. La pendiente de las curvas es simétrica pero es notoria la mayor amplitud del pulmón izquierdo (pulmón sano). El descenso de ambas curvas menor comparado con el de la figura 20. Las curvas se observan prácticamente planas.

El análisis de estas curvas no es estadísticamente significativo, porque el grupo "preoperatorio" incluye diversas patologías de etiología infecciosa, granulomatosa o neoplásica.

El punto a destacar es que en estas patologías regularmente existe una diferencia importante en la función pulmonar ventilatoria relativa. Esto se traduce en la discrepancia de la amplitud de las curvas.

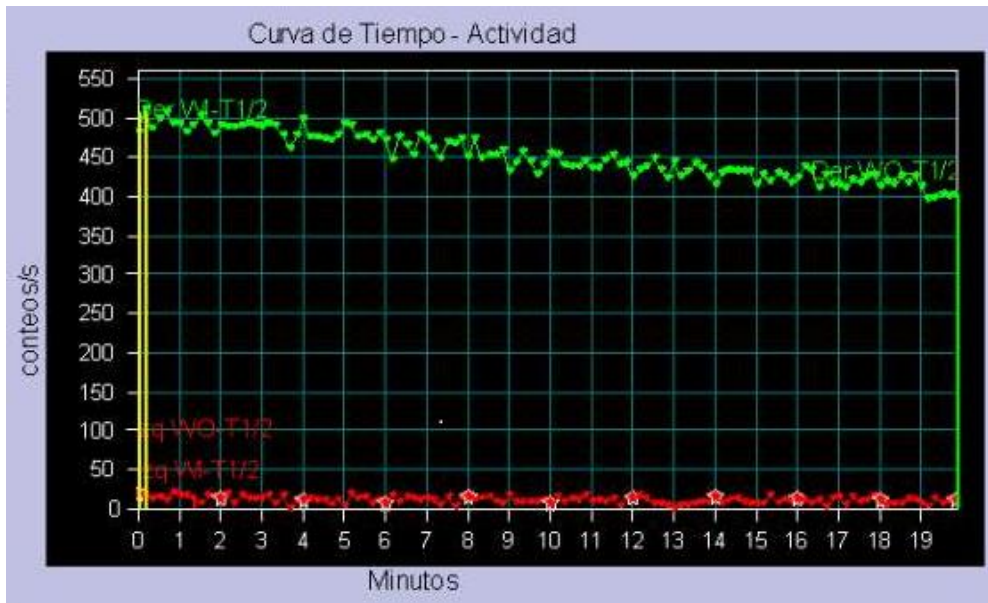


FIGURA 22. Curvas tiempo-actividad en un paciente con EPOC. La curva verde que representa al pulmón derecho muestra mayor amplitud y un leve descenso durante todo su trayecto. La curva roja que representa al pulmón izquierdo es prácticamente plana y no presenta amplitud. Representa un pulmón con ausencia funcional secundario al grado de afectación por su patología base.

A pesar de que la EPOC es una patología bilateral, suele afectar de forma asimétrica a los parénquimas lo que propicia esta diferencia entre las curvas.

La curva plana representa inadecuado lavado del radiofármaco, pero en este caso no es posible evaluarlo ya que inicialmente no hay distribución del radiofármaco hacia esos pulmón. Este tipo de curvas pueden propiciar un sesgo en el análisis estadístico, principalmente cuando este análisis está basado en un modelo matemático (representación lineal del aclaramiento pulmonar).



FIGURA 23. Curvas de tiempo-actividad de un paciente con enfermedad pulmonar intersticial. La curva verde representa al pulmón derecho y la curva roja representa al pulmón izquierdo. Nótese la diferencia de amplitud de ambas curvas y su trayectoria irregular a pesar del proceso de suavización de las mismas. Ambas curvas presentan un leve descenso desde su actividad inicial hasta el final del estudio, pero durante toda la etapa presenta áreas de ascenso y descenso que corresponden a una morfología sinusoidal.

En este tipo de curvas los datos estadísticos automáticos suelen generar errores de interpretación dispuestos de modelos matemáticos empleados para su realización.

Los datos obtenidos de modelos matemáticos semiautomáticos son más confiables ya que tratan de normalizar la forma de la curva derivando sus valores y obteniendo una representación lineal de la misma.

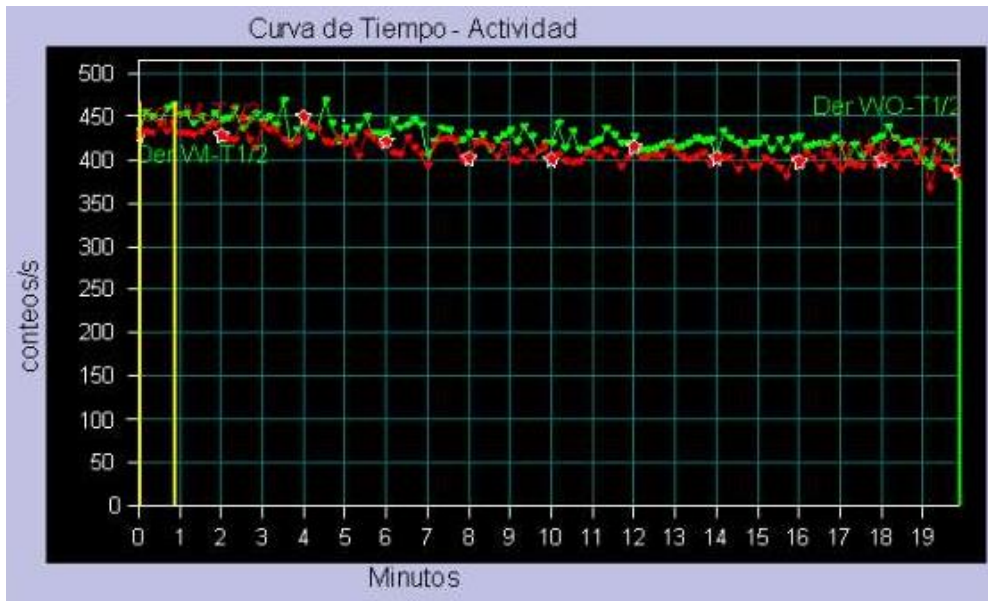


FIGURA 24. Curvas de tiempo-actividad del aclaramiento pulmonar en tromboembolia pulmonar. Las curvas son muy similares a la de los pacientes sin antecedentes de enfermedad y negativos para tromboembolia de acuerdo a nuestro método de estudio.

Los pacientes con tromboembolia pulmonar suelen tener una ventilación conservada y esto permite una mejor valoración del estudio. La presencia de esta morfología de curvas puede depender a causa o consecuencia del estudio y puede resultar de algunos interrogantes respecto a dos aseveraciones: los pacientes con tromboembolia pulmonar suelen tener una ventilación conservada, o el estudio es meramente positivo para tromboembolia pulmonar solo cuando la fase de ventilación pulmonar está conservada.

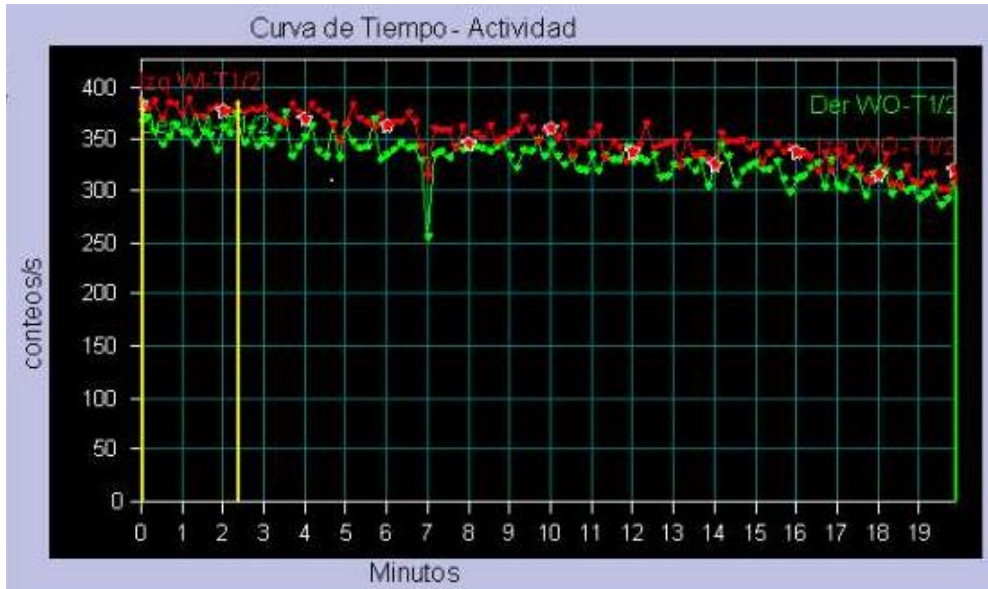


FIGURA 25. Curvas de tiempo-actividad del aclaramiento pulmonar en un paciente con hipertensión arterial pulmonar. Ambas curvas tienen similares características a las del grupo de pacientes sin antecedente de enfermedad pulmonar negativos para tromboembolia pulmonar.

El estudio en estos pacientes regularmente tiene un valor predictivo negativo alto para tromboembolia pulmonar crónica, que es el principal motivo de envío.

Las curvas resultantes de la imagen dinámica pulmonar son finamente irregulares, pero presentan tendencia a la linealidad, lo que permite su análisis cuantitativo.

El aclaramiento pulmonar durante el tiempo del estudio parece ser lento y paulatino durante los primeros minutos del estudio y más rápido y uniforme al finalizar el mismo. Su traducción puede denotar que el tiempo de aclaramiento es dependiente de la cantidad de cuentas y directamente proporcional al mismo, esto revocaría su carácter de linealidad y perdería su valor estadístico. En estos pacientes la evaluación de los valores obtenidos automáticamente se acerca más a la realidad que los obtenidos de forma semiautomática.

ANÁLISIS CUANTITATIVO.

Dentro de los valores obtenidos y de los diferentes resultados en cuanto a distribución de la población y valores de sensibilidad y especificidad se pueden discutir los siguientes puntos:

- La distribución del tiempo medio de aclaramiento y la pendiente en ambos pulmones no es estadísticamente diferente entre las patologías pulmonares. Ambos pulmones muestran distribuciones similares. El número de casos con tiempos de aclaramiento menores y pendientes mayores se encuentran principalmente distribuidos en 3 patologías o grupos de estudio: pacientes para valoración preoperatoria, enfermedad pulmonar intersticial e hipertensión arterial pulmonar.
- En un intento por diferenciar el grupo control (pacientes sin antecedentes y negativos para tromboembolia) de los pacientes enfermos (el resto de grupos) se obtuvieron resultados de sensibilidad y especificidad que mostraron mejor correlación con la variable pendiente (sensibilidad de 76.4%, especificidad de 66.7% en valores $<$ o igual a -1.07), sin embargo el grupo control solo tiene 3 pacientes, motivo por el cual no es estadísticamente significativo el resultado.
- En el análisis por grupos, aquellos pacientes que fueron enviados como protocolo preoperatorio, mostraron adecuada correlación principalmente en el tiempo medio de aclaramiento (pulmón derecho: sensibilidad de 47.1%, especificidad de 80.7% y criterio $<$ o igual a 9.5. pulmón izquierdo: sensibilidad de 47.1, especificidad de 82.5% y criterio $<$ o igual a 8). Este grupo tiene varios subgrupos de distintas enfermedades de etiología infecciosa, granulomatosa o neoplásica y por tal motivo carece de valor diagnóstico.
- En el grupo con EPOC, tanto la pendiente de eliminación como el tiempo medio de aclaramiento mostraron correlación y una mayor especificidad respecto a la sensibilidad. Los criterios diagnósticos son tiempo medio de aclaramiento >19.34 para ambos pulmones y pendiente $<$ o igual a -1.25 para pulmón derecho y $<$ o igual a -1.47 para pulmón izquierdo). Cabe destacar que los criterios diagnósticos son contradictorios a lo esperado por la hipótesis de esta tesis.

- Los criterios diagnósticos para enfermedad pulmonar intersticial son: tiempo medio de aclaramiento $<$ o igual 19 con una sensibilidad de 86.7% para pulmón derecho y 93.3% para pulmón izquierdo. La pendiente de eliminación no tiene correlación entre pulmón derecho e izquierdo, pero presenta especificidad de 75% y 73.3% respectivamente, y puede ser de apoyo al criterio de tiempo medio de aclaramiento.
- Los criterios diagnósticos para tromboembolia pulmonar basados en tiempo medio de aclaramiento y pendiente son muy discrepantes entre ambos pulmones, aunque tienen tendencia a un tiempo de aclaramiento corto y pendiente más negativa, no tienen relevancia diagnóstica. Se realizó un análisis de la distribución de la función pulmonar ventilatoria relativa en estos pacientes, encontrando que todos los pacientes del grupo tienen una función diferencial menor de 30% entre ambos pulmones.
- Los criterios diagnósticos para hipertensión arterial pulmonar son los que se correlacionan mejor entre ellos y los que presentaron una mayor significancia estadística. Un valor >17 de tiempo medio de aclaramiento tiene sensibilidad de 88.2% y especificidad de 48.3% para pulmón derecho, un valor >18.17 tiene sensibilidad de 76.5% y especificidad de 60.3%, un valor $<$ o igual a -1.09 en la pendiente tiene sensibilidad de 88.2% y especificidad de 31%; y un valor $<$ o igual a -0.97 tiene sensibilidad de 88.2% y especificidad de 24.1%. Dichos valores representan tiempos de aclaramiento largos y pendientes cortas y pueden tener significancia diagnóstica, se necesita mayor investigación al respecto. La distribución de la función ventilatoria pulmonar relativa es menos homogénea que en el grupo de hipertensión arterial pulmonar, pero todos los pacientes se encuentran con función pulmonar diferencial menor a 50%.
- Los pacientes con oxigenoterapia independientemente del grupo de enfermedades pulmonares al que pertenecen, tienen una distribución de la función pulmonar ventilatoria relativa homogénea, con una función diferencial menor del 30% entre ambos pulmones. En todos los casos donde se evaluó la función diferencial el pulmón derecho presenta mayor función que el izquierdo con un promedio de 55% para pulmón derecho y 45% para pulmón izquierdo. Dichos valores requieren mayor investigación.

PUNTOS QUE PUEDEN GENERAR ERROR O SESGO.

- La adquisición de la imagen dinámica no está estandarizada, y por lo tanto los resultados obtenidos no son fácilmente comparables con los de otras bibliografías.
- El modelo ideal de adquisición sería realizar el proceso de ventilación con tiempo-imagen de adquisición para corroborar todo el proceso de ventilación desde la llegada del radiotrazador hacia los pulmones, dicho modelo con los radiofármacos actuales es imposible por razones de seguridad radiológica. Estudios con otros radiofármacos (como Technegas MR. Podrían minorizar esta razón de sesgo.
- Durante el proceso de ventilación pulmonar no existe cifra exacta actual acerca de la cantidad de radioaerosol que se introduce a los pulmones (se estima que es el 1% de la actividad actual) ya que dicha cantidad depende de muchos factores y no solo de la función pulmonar. Se normalizó la cifra tomando las cuentas totales de cada paciente como su 100%, sin considerar el tiempo estándar que se puede tardar el paciente de pasar de la sala de ventilación al equipo.
- El paso del ^{99m}Tc -DTPA al sistema circulatorio depende directamente del tamaño de la partícula. Se estima que en cada unidosis hay partículas de entre 0.1 a 0,5 μm , ya que las partículas de mayor tamaño pueden quedarse atrapadas en las vías aéreas mayores. En realidad no existe forma absoluta de poder medir estas partículas una vez producido el radiofármaco.
- Se realizó una imagen dinámica de 20 minutos para interferir lo menos posible con el procedimiento cotidiano del estudio y el tiempo-cámara del servicio, la mayoría de protocolos realizados son con imágenes dinámicas de 30 minutos inmediatamente después de la ventilación pulmonar y en este estudio se realizó posterior al SPECT ventilatorio. La decisión fue tomada ya que ambos métodos discurren al uso de la linealidad matemática para su estudio, y en esta no importa el inicio del tiempo de adquisición.
- Se tomó el proceso de aclaramiento alveolar como un proceso lineal con fines estadísticos. Las curvas de aclaramiento pulmonar del grupo de hipertensión pulmonar no muestran una función lineal, sino una semántica parecida a una media parábola observada en funciones de física relacionadas con caída libre. Dicho fenómeno requiere de mayor investigación.
- El grupo control incluye sujetos sin antecedente de enfermedad pulmonar y negativos para TEP. No incluye pacientes exclusivamente sanos.
- La prevalencia de la enfermedad se calculó como incierta.

CONCLUSIONES.

1. El estudio realizado es de fácil reproducibilidad, y aunque no existe un protocolo estandarizado establecido, se propone una imagen dinámica de 20 minutos que minoriza el tiempo-cámara, es bien tolerado por la mayoría de pacientes y los resultados obtenidos pueden ser analizados con cualquier software que incluya curvas de tiempo-actividad.
2. Se requiere mayor investigación respecto a la etiología de los pacientes del grupo preoperatorio, que en términos generales muestra diferencias en los parámetros estudiados de forma unilateral.
3. Los pacientes fumadores y con EPOC, no mostraron tiempos medios de aclaramiento cortos y pendientes más negativas en este estudio. Esta hipótesis queda anulada.
4. El tiempo medio de aclaramiento $<$ o igual a 19 mostró buena sensibilidad en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial. Si se usa como criterio secundario la pendiente se puede mejorar la especificidad del estudio, se requiere mayor investigación al respecto.
5. Las funciones pulmonares ventilatorias relativas en todos los pacientes del grupo de tromboembolia pulmonar tienen una función diferencial menor a 30% entre ambos pulmones. Requiere mayor investigación respecto a la causa-efecto de este hallazgo.
6. Los criterios diagnósticos para hipertensión pulmonar obtenidos son los que mayor significancia estadística mostraron. Valores >17 para el tiempo medio de aclaramiento y menores de -0.97 para la pendiente definen su valor diagnóstico con buena sensibilidad y baja especificidad. Dichos valores definen una curva con pendiente pequeña (eliminación lenta). Se requieren mayores estudios para investigar respecto a la causa de dicho hallazgo.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Plaza, V., Álvarez, F., Calle, M., Casanova, C., Cosío, B. G., López-Viña, A. & Miravittles, M. (2017). Consenso sobre el solapamiento de asma y EPOC (ACO) entre la Guía española de la EPOC (GesEPOC) y la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA). Archivos de Bronconeumología.
2. Miravittles, Marc, and Juan José Soler-Cataluña. "GOLD in 2017: A View From the Spanish COPD Guidelines (GesCOPD)." Archivos de Bronconeumología (English Edition) 53.3 (2017): 89-90.
3. Mirza, S., & Benzo, R. (2017, July). Chronic Obstructive Pulmonary Disease Phenotypes: Implications for Care. In Mayo Clinic Proceedings (Vol. 92, No. 7, pp. 1104-1112). Elsevier.
4. XAUBET, Antoni, et al. Normativa sobre el tratamiento farmacológico de la fibrosis pulmonar idiopática. Archivos de Bronconeumología, 2017, vol. 53, no 5, p. 263-269.
5. Pereira, Jose G. Bustillo. "ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL DIFUSA (EPID)." Revista Cuarzo 19.2 (2016).
6. American Thoracic Society, European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165:277.
7. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. Am J Respir Crit Care Med 2011; 183:788.
8. Brown LM, Chen H, Halpern S, et al. Delay in recognition of pulmonary arterial hypertension: factors identified from the REVEAL Registry. Chest 2011; 140:19.
9. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. Circulation 2009; 119:2250.
10. Badesch DB, Champion HC, Sanchez MA, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2009; 54:S55.
11. Stein PD, Beemath A, Matta F, et al. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism: data from PIOPED II. Am J Med 2007; 120:871.
12. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J 2014; 35:3033.
13. Gutte, H., Mortensen, J., Jensen, C. V., Johnbeck, C. B., von der Recke, P., Petersen, C. L., & Kjær, A. (2009). Detection of pulmonary embolism with combined ventilation-perfusion SPECT and low-dose CT: head-to-head comparison with multidetector CT angiography. Journal of Nuclear Medicine, 50(12), 1987-1992.
14. Effros, R. M., Mason, G. R., & Mena, I. (1986). 99m Tc-DTPA aerosol deposition and clearance in COPD, interstitial disease, and smokers. Journal of thoracic imaging, 1(2), 54-60.
15. Kao, C. H., Wang, R. C., Lin, H. T., Yu, S. L., Wang, S. J., & Chiang, C. D. (1995). Alveolar integrity in pulmonary emphysema using technetium-99m-DTPA and technetium-99m-HMPAO radioaerosol inhalation lung scintigraphy. Journal of Nuclear Medicine, 36(1), 68-72.
16. Sundram, F. X. (1995). Clinical studies of alveolar-capillary permeability using technetium-99m DTPA aerosol. Annals of nuclear medicine, 9(4), 171-178.