



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

Marta Milà López

SPECT-TC DE VENTILACIÓN-PERFUSIÓN EN EL DIAGNÓSTICO DEL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR AGUDO

Tesis Doctoral presentada para la obtención del grado de Doctor.

Programa de Doctorado en Medicina Interna.

Departamento de Medicina.

Universidad Autónoma de Barcelona.

Director: Dr. Manel Fraile López-Amor

Director: Dr. Manel Monreal Bosch

Barcelona

2015

Manel Fraile López-Amor, Doctor en Medicina per la Universitat Autònoma de Barcelona

CERTIFICO:

Que el treball:

“SPECT-TC DE VENTILACIÓN-PERFUSIÓN EN EL DIAGNÓSTICO DEL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR AGUDO”

realitzat sota la meua direcció per Marta Milà López, reuneix les condicions necessàries per a la seva presentació i defensa davant del tribunal corresponent per optar al grau de Doctor.

El què es fa constar a efectes oportuns a Badalona a 1 d'octubre de 2015.


Dr. Manuel Fraile López-Amor
Núm. Col: 12.715

“En los momentos de crisis, sólo la imaginación es más importante que el conocimiento”.

Albert Einsten (1879-1955)

AGRADECIMIENTOS:

Aquestes línies no volen ser únicament un agraïment a aquells que han estat al meu costat en aquest projecte, sinó també a tots aquells que durant aquest llarg període, on han succeït moltes coses, heu estat al meu costat. A més, no em voldria descuidar d'aquells que m'han ensenyat a estimar la medicina i, especialment, la Medicina Nuclear.

- Al **Dr. Manel Monreal**, per la seva expertesa en la malaltia tromboembòlica, que ha cregut en tot moment en aquest projecte i que sempre ha estat accessible, amable i encoratjador, fent possible que aquest treball arribés a bon port.
- Al **Dr. Manel Fraile**, per la seva inquietud mantinguda en el temps que ha permès que aquesta i altres tècniques hagin estat desenvolupades en el nostre entorn.
- Al **Dr. Bechini**, per la seva ajuda inestimable. Moltes gràcies per compartir tant de coneixement amb mi, gràcies per ser un bon amic i per compartir tantes rialles durant la lectura dels estudis, has permès que tot es fes més suportable.
- A les "Annes", **Anna Espinal** i **Ana Vázquez**, del Servei d'Estadística Aplicada de la UAB, pel vostre immensurable ajut. Aconseguiu fer fàcil allò que sembla impossible.
- A la **Dra. Vallejos**, per ser la perfecta companya tots aquests anys.
- A la **Dra. Montserrat Tenesa**, per rebre'm sempre amb un somriure.
- Al meu company **Dr. Sergio Lafuente**, gràcies per ser diferent.
- A tot l'**equip del la Unitat de Medicina Nuclear** de l'H.U. Germans Trias i Pujol, Dra. Solá, Dr. J. Riba, Montserrat Rosado, Mingo, Ángeles, Pilar, Meritxell i, en especial, a Almudena, Jose i Goyo, per l'afecte rebut i pels riures compartits.
- Al **Servei de Radiologia** del HUGTiP, sempre m'heu fet sentir com a casa i m'heu rebut amb els braços oberts, ajudant-me en tot el què he necessitat. Us estaré sempre agraïda.

- A tots aquells que van estar en els meus inicis de la Medicina Nuclear i que em van ensenyar tant. En especial, al **Dr. Francesc Porta**, per la seva qualitat humana i per la seva estima tots aquests anys. Al **Dr. Castell** per compartir el seu coneixement i per la seva alta exigència, al **Dr. Santi Agudé**, per ser com és i a la **Dra. Paloma Pifarré**, la meva co-R, que malgrat poder coincidir poc, compartim una amistat incondicional.
- A tots els **especialistes de Medicina Nuclear** que m'he trobat pel camí i amb els que he compartit moments, gràcies per tenir sempre un somriure i un sí com a resposta.
- A tots els facultatius amb els que he pogut treballar conjuntament, he après molt de tots i sento admiració per la vostra feina i dedicació incondicional malgrat les adversitats. En especial, al **Dr. Xavier Encinas** per la seva amistat, sota aquesta carcassa hi ha un ser excepcional.
- Per tots aquells que heu fet una mica més difícil el camí durant aquests anys, gràcies per permetre que així em conegués millor, que descobrís nous camps del coneixement i de realització personal, que sigui conscient de que no hi ha límits, que només existeixen aquells que ens volem posar. I que, malgrat qualsevol adversitat, amb perseverança, esforç, treball i una mica d'imaginació pots aconseguir les teves fites.
- Als pacients, per col·laborar de forma altruista amb el desenvolupament del coneixement mèdic.
- A Jose, Blanca i Elena, la meva família. Gràcies pel vostre amor inqüestionable, per compartir riures i llàgrimes, per les abraçades matineres de l'Elena i els "mama, guapa!" de la Blanca. La millor aventura està sent fer aquest camí amb vosaltres. A Berta, Jose y Sara por el apoyo incondicional.

Marta Milà López

SPECT-TC DE VENTILACIÓN-PERFUSIÓN EN EL DIAGNÓSTICO DEL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR AGUDO

Tesis Doctoral presentada para la obtención del grado de Doctor.

Programa de Doctorado en Medicina Interna.

Departamento de Medicina.

Universidad Autónoma de Barcelona.

Director: Dr. Manel Fraile López-Amor

Director: Dr. Manel Monreal Bosch

Barcelona

2015

ÍNDICE

I. ÍNDICE GENERAL	8
II. ÍNDICE DE TABLAS	125
III. ÍNDICE DE FIGURAS	128
IV. RELACIÓN DE ABREVIATURAS	132
ANEXOS	134
ANEXO I Dosimetría	135

I. ÍNDICE GENERAL

1. Introducción.	11
1.1. El Tromboembolismo pulmonar (TEP) agudo.	11
1.1.1. Fisiopatología. Epidemiología. Historia natural.	11
1.1.2. El diagnóstico del TEP agudo.	16
1.1.2.1. Diagnóstico clínico.	16
1.1.2.2. Dímero-D.	22
1.1.2.3. Ecografía y venografía de los miembros inferiores.	24
1.1.2.4. Gammagrafía planar de Ventilación-Perfusión (V/P) pulmonar.	25
1.1.2.5. Angiografía pulmonar por TC (CTA).	27
1.1.2.6. Angiografía pulmonar.	31
1.2. Evolución de la imagen gammagráfica de V/P pulmonar en el TEP agudo.	33
1.2.1. SPECT de V/P pulmonar.	33
1.2.2. Los equipos híbridos SPECT-TC.	36
1.3. Tratamiento del TEP agudo.	42
2. Hipótesis de estudio.	44
2.1. Planteamiento de la Hipótesis.	44

2.2. Hipótesis de trabajo.	46
2.3. Objetivos.	47
2.3.1. Objetivo principal.	47
2.3.2. Objetivos secundarios.	47
3. Metodología.	48
3.1. Tipo de Estudio.	48
3.2. Muestra.	49
3.2.1. Tamaño muestral.	49
3.2.1.1. Introducción.	49
3.2.1.2. Criterios para el cálculo del tamaño muestral y estimación del área bajo la curva ROC.	51
3.2.1.3. Cálculos del tamaño muestral.	53
3.2.2. Variables.	54
3.2.3. Criterios de inclusión.	56
3.2.4. Criterios de exclusión.	56
3.3. Protocolos de imagen. Adquisición y procesado del SPECT-TC de V/P pulmonar.	57
3.3.1. Estudio de Ventilación pulmonar.	57
3.3.2. Estudio de Perfusión pulmonar.	59
3.3.3. Estudio TC torácico con y sin CI.	61
3.4. Interpretación de los estudios de imagen.	64
3.4.1. Interpretación del SPECT de V/P pulmonar.	64
3.4.2. Interpretación de la CTA y TC de tórax.	66
3.4.3. Interpretación del SPECT-TC de V/P pulmonar.	66
3.5. Diagnóstico Final. Estándar de referencia.	70

3.6. Dosimetría.	71
3.6.1. Estimación de la dosis recibida por un paciente tras la administración de ^{99m} Tc-DTPA en aerosol y ^{99m} Tc-MAA endovenoso.	71
3.6.2. Estimación de la dosis recibida por un paciente tras la adquisición de una TC en el estudio SPECT-TC de V/P pulmonar.	75
3.7. Análisis estadístico.	78
3.8. Aspectos éticos.	80
4. Resultados.	81
4.1. Resultados de la población global.	81
4.2. Análisis de la exactitud diagnóstica.	84
4.3. Hallazgos secundarios de la TC.	103
5. Discusión.	106
5.1. El SPECT-TC en el diagnóstico del TEP agudo.	106
5.2. Limitaciones del estudio.	112
6. Conclusiones.	114
7. Referencias Bibliográficas.	115

1. INTRODUCCIÓN.

1.1. El tromboembolismo pulmonar (TEP) agudo.

1.1.1. Fisiopatología. Epidemiología. Historia natural.

Rudolph Virchow, brillante patólogo del siglo XIX, fue el primero en reconocer que los trombos encontrados en el sistema arterial pulmonar tenían su origen en los trombos del sistema venoso ¹.

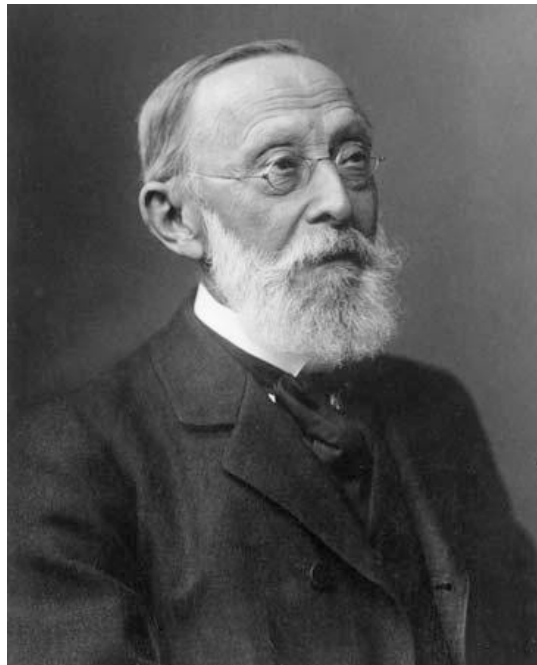


Fig. 1-1. Rudolf Ludwig Karl Virchow (13 de octubre de 1821, Schivelbein, Pomerania, Prusia-5 de septiembre de 1902, Berlín, Alemania).

Cualquier discusión sobre la patogénesis de la trombosis venosa profunda (TVP) tiene su inicio en la tríada de Virchow: hipercoagulabilidad, estasis sanguínea y daño endotelial ².

Aunque el tromboembolismo pulmonar puede ocurrir en pacientes sin ningún factor predisponente detectable, hasta en un 20% de los casos según el Registro de Tromboembolismo Pulmonar Cooperativo Internacional (ICOPER) ³, actualmente se considera que el tromboembolismo venoso es el resultado de la interacción entre factores de riesgo relacionados con el paciente y factores relacionados con el contexto de su enfermedad, como la edad, la historia previa de tromboembolismo, el cáncer activo, la enfermedad neurológica con paresia en las extremidades, el reposo prolongado en cama, la insuficiencia cardíaca o respiratoria aguda, la trombofilia congénita o adquirida, la terapia hormonal sustitutiva y la terapia oral contraceptiva, entre otros ^{4,5}.

Si examinamos los factores de riesgo asociados al tromboembolismo, podemos observar que casi todos ellos presentan una o más de las categorías descritas por Virchow, como se describe en la Tabla 1-1.

Risk Factors*	Hypercoagulability	Stasis	Trauma
Previous VTE	✓		
Major surgery		✓	✓
Cancer	✓	✓	
Obesity		✓	
Trauma			✓
Fracture (hip or leg)		✓	✓
Pregnancy	✓	✓	
Myocardial infarction		✓	
Congestive heart failure		✓	
Stroke		✓	
Estrogen therapy	✓		
Prolonged immobilization		✓	
Burns		✓	

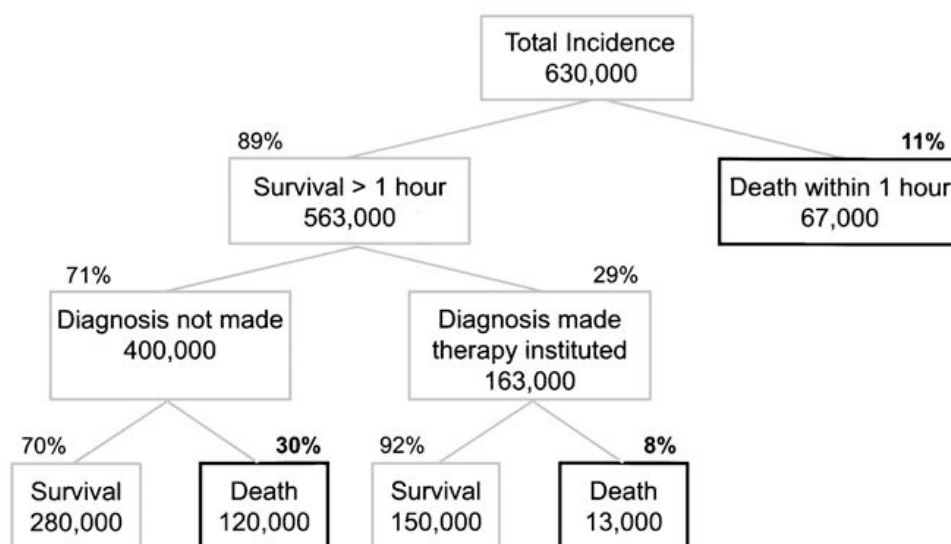
Tabla 1-1. Factores de riesgo de patología tromboembólica y tríada de Virchow. de Dale et al. ¹

El TEP agudo es una patología relativamente frecuente tanto en el ámbito intrahospitalario como en el extrahospitalario. Estudios en Estados Unidos o en el entorno europeo, como en Italia, indican que la incidencia aproximada del TEP agudo es de 100 casos por cada 100.000 habitantes y año ^{6,7}. La prevalencia en los pacientes hospitalizados según las publicaciones es de un 1% ⁸.

Además, es una patología que presenta una elevada tasa de mortalidad: las series basadas en autopsias sugieren que el TEP se encuentra presente en el 34% de los pacientes que fallecen en un hospital ^{9,10}. Aunque si se consigue un diagnóstico precoz y se inicia un tratamiento eficaz, su recurrencia es rara y la muerte infrecuente, con excepción de los pacientes que inicialmente presentan inestabilidad hemodinámica. Así pues, la disminución de la mortalidad relacionada con esta patología dependerá más de un correcto enfoque diagnóstico inicial que de modificaciones en el tratamiento ^{1,11}, como han descrito diferentes grupos, entre ellos el grupo de Dalen y Alpert (Tabla 1-2 y Fig. 1-2).

Source	Year	Mortality, %
Barritt and Jordan ²	1960	38
Coon et al ³	1969	18–25
Zilliacus ⁴	1946	32
Hermann et al ⁵	1961	35
Morrell et al ⁶	1963	30
Composite		30–35

Tabla1-2. Tasas de mortalidad en el caso del TEP agudo no diagnosticado ¹.



Progress in Cardiovascular Diseases, Vol. XVII, No. 4 (January/February), 1975

Fig. 1-2. Mortalidad del TEP agudo. En EEUU se estima un total de 200.000 muertes causadas por el TEP agudo, aunque sólo 13.000 (6%) son en pacientes que han recibido tratamiento. La mayoría de casos (94%) de fallecimiento por TEP agudo no han recibido tratamiento porque no fueron diagnosticados. de Dalen et Alpert ^{1,12}.

El TEP es una patología que se caracteriza por una presentación clínica muy inespecífica, sólo un 30% de los casos son diagnosticados basándose en los hallazgos clínicos ¹³. Rubinstein et al. revisaron un total de 1276 autopsias del Hospital St. Michael de Toronto des de 1980 a 1984, objetivando que solamente en un 31.8% de los pacientes cuya causa primaria de muerte fue el TEP agudo se sospechó este diagnóstico antes del fallecimiento del paciente ¹⁴. Además, entre los síntomas y signos que se pueden presentar en un TEP agudo no se encuentran claramente establecidos cuales son realmente útiles en el diagnóstico de esta patología, destacando únicamente la relación establecida con la TVP ^{15,16}.

El TEP agudo suele ocurrir de 3 a 7 días después del inicio de la TVP y en el 10% de los casos puede ser mortal en el transcurso de una hora tras el

comienzo de los síntomas, con un diagnóstico clínico no reconocido en la mayoría de los casos de éxitus.

El TEP se presenta con shock o hipotensión en un 5-10% de los casos, y hasta en un 50% de los casos sin shock pero con signos de laboratorio que indican disfunción ventricular derecha o daño, lo que indica un peor pronóstico ¹⁷, ¹⁸. Después del TEP se produce una completa resolución del defecto de perfusión en aproximadamente dos tercios de todos los pacientes ¹⁹. Como ya hemos dicho anteriormente la mayoría de muertes se dan en pacientes no tratados debido a la existencia de un TEP no diagnosticado. Además, se cree que menos del 10% de las muertes se dan en pacientes tratados ^{1, 13, 20}, por tanto es de vital importancia la sospecha de un TEP agudo y su correcto diagnóstico.

1.1.2.El diagnóstico del TEP agudo.

1.1.2.1. Diagnóstico Clínico.

La presentación clínica y las exploraciones complementarias como las pruebas analíticas habituales, la radiografía de tórax, el electrocardiograma o la gasometría arterial no pueden utilizarse para confirmar o descartar un TEP agudo. Aunque algunos síntomas o signos como la disnea, el dolor pleurítico, la taquipnea o la taquicardia pueden aumentar la sospecha de TEP e indicar la necesidad de otras pruebas complementarias, son inespecíficos y no pueden considerarse como diagnósticos del TEP ^{11, 21}. Sin embargo, la presencia de uno o más factores de riesgo para el desarrollo de una enfermedad tromboembólica puede aumentar la sospecha y justificar el inicio de una evaluación diagnóstica.

Los investigadores del estudio PIOPED demostraron que clínicos experimentados podían separar grupos de pacientes con sospecha de TEP en tres grupos: alta, media y baja probabilidad para TEP, usando solamente los hallazgos clínicos en un estudio multicéntrico en el que el diagnóstico se confirmó mediante angiografía pulmonar ²². Philip S. Wells creó un primer modelo, algo complejo, para catalogar a los pacientes según la probabilidad clínica pre-test de sufrir un TEP usando los hallazgos clínicos, electrocardiográficos y los hallazgos de la radiografía de tórax (Fig. 1-3) ²³.

Posteriormente, el grupo de Wells et al. mejoró el modelo para la predicción de la probabilidad clínica pre-test del TEP agudo, elaborando un modelo ampliamente conocido y sencillo de aplicar en la práctica clínica diaria (Fig. 1-4) ²⁴. Este algoritmo permite catalogar al paciente en tres grupos, sobre la base de la prevalencia aproximada del TEP: probabilidad clínica baja (prevalencia de TEP <10%); probabilidad clínica intermedia (prevalencia de TEP en torno al 30%) y probabilidad clínica alta (prevalencia del TEP >70%); o bien en dos grupos: improbable (<4 puntos) o probable (>4 puntos). El uso combinado de estas escalas de probabilidad clínica con los resultados de una o más técnicas diagnósticas no invasivas aumenta sustancialmente la probabilidad de confirmar o descartar la existencia del TEP agudo ¹¹.

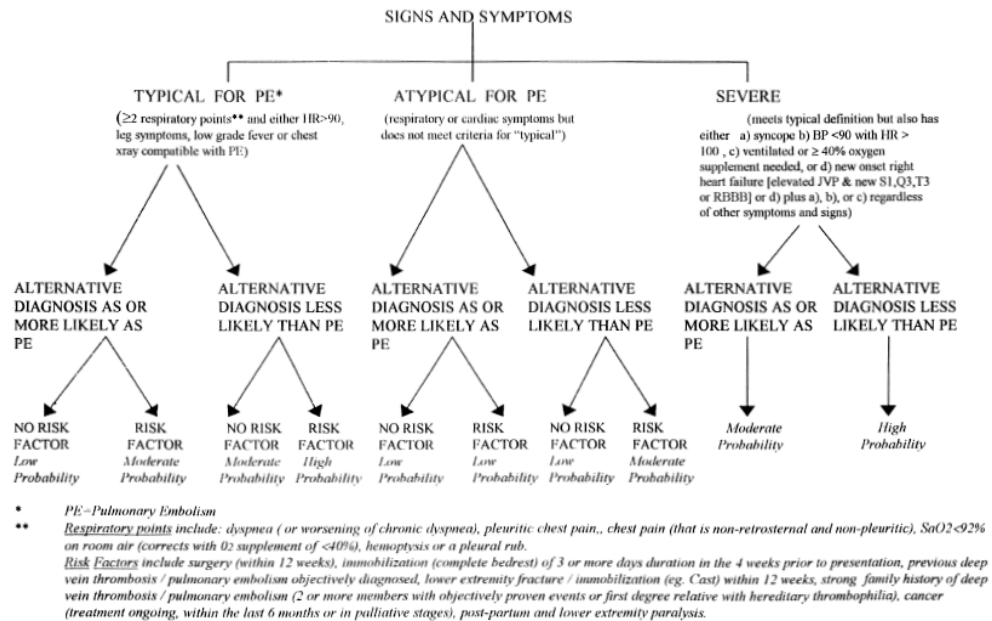


Fig. 1-3. Algoritmo diagnóstico para determinar la probabilidad clínica pre-test de sufrir un TEP agudo. de Wells et al.²³

Factores de riesgo	Puntos
Signos y síntomas clínicos de trombosis venosa profunda	3
Un diagnóstico alternativo es menos probable que una EP	3
Frecuencia cardíaca > 100 lat/min	1,5
Inmovilización o cirugía en las 4 semanas previas	1,5
Trombosis venosa profunda o EP previas	1,5
Hemoptisis	1,5
Cáncer (en tratamiento, tratado en los 6 últimos meses o cuidados paliativos)	1
Probabilidad clínica	
Baja (prevalencia de EP < 10%)	< 2
Intermedia (prevalencia de EP en torno al 30%)	2-6
Alta (prevalencia de EP > 70%)	> 6
Probabilidad clínica^b	
Improbable	≤ 4
Probable	≥ 4

^a Adaptada de Wells et al⁷.

^b Wells et al⁸.

Tabla 1-3. Escala de Wells clínica para predecir la probabilidad de TEP de Álvarez Dobaño et al.¹¹.

Existen otras escalas, aunque algo más complejas que la escala de Wells (Tabla 1-3), para determinar la probabilidad de TEP, como la de Wicki et al. (Tabla1-4), que precisa de una radiografía de tórax y una gasometría arterial ²⁵.

Criterios	Puntos
Edad (años)	
60-79	1
> 79	2
Trombosis venosa profunda o EP previas	2
Cirugía reciente	3
Frecuencia cardíaca > 100 lat/min	1
PaCO ₂ (mmHg)	
< 36	2
36-39	1
PaO ₂ (mmHg)	
< 49	4
49-60	3
61-71	2
72-82	1
Cambios en la radiografía de tórax	
Atelectasias laminares	1
Elevación del hemidiafragma	1
<i>Probabilidad clínica</i>	
Baja (prevalencia de EP < 10%)	0-4
Intermedia (prevalencia de EP del 38%)	5-8
Alta (prevalencia de EP del 81%)	9-12

PaCO₂: presión arterial de dióxido de carbono; PaO₂: presión arterial de oxígeno.
Adaptada de Wicki et al²⁵.

Tabla 1-4. Criterios de Wicki para predecir la probabilidad de TEP, de Álvarez Dobaño et al. ²⁵.

Así pues, en el TEP de no alto riesgo, los algoritmos diagnósticos se basan en la probabilidad clínica pretest de sufrir un TEP. En cambio, en el caso del TEP de alto riesgo el diagnóstico se suele hacer mediante ecografía cardíaca en la cabecera del paciente que suele mostrar signos indirectos de hipertensión

pulmonar aguda y sobrecarga del ventrículo derecho cuando el TEP agudo es la causa de las consecuencias hemodinámicas. En estos casos nos encontramos con un paciente que presenta shock e hipotensión, con un riesgo vital inminente. Por consiguiente, en estos pacientes la probabilidad clínica de TEP es elevada y se debe hacer el diagnóstico diferencial con el shock cardiogénico, la disfunción valvular aguda, el taponamiento cardíaco y la disección aórtica²⁶.

En consecuencia, las pruebas diagnósticas invasivas tendrán un papel fundamental en el diagnóstico del TEP de no alto riesgo. Según el grado de sospecha se decidirá cuál es la prueba diagnóstica de elección. Entre ellas se encuentran la determinación del dímero-D, la ecografía doppler de miembros inferiores, la angiografía pulmonar mediante tomografía computerizada (CTA), la gammagrafía de ventilación/perfusión (V/P) pulmonar o la angiografía. En la fig. 1-4 y 1-5 podemos observar algunos ejemplos de algoritmos diagnósticos del TEP agudo consensuados por los expertos^{11,26}.

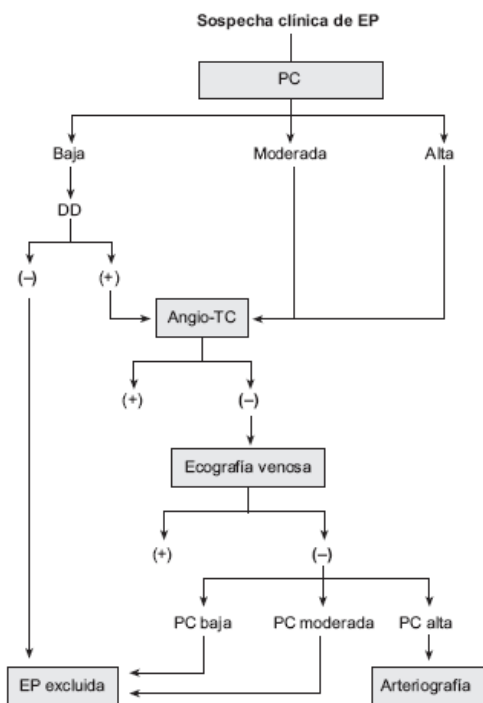


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de la embolia pulmonar (EP) con angiografía por tomografía computerizada (angio-TC) como primera prueba de imagen. DD: dímero-D; PC: probabilidad clínica. Una angio-TC y una ecografía venosa positivas permiten establecer el diagnóstico de EP.

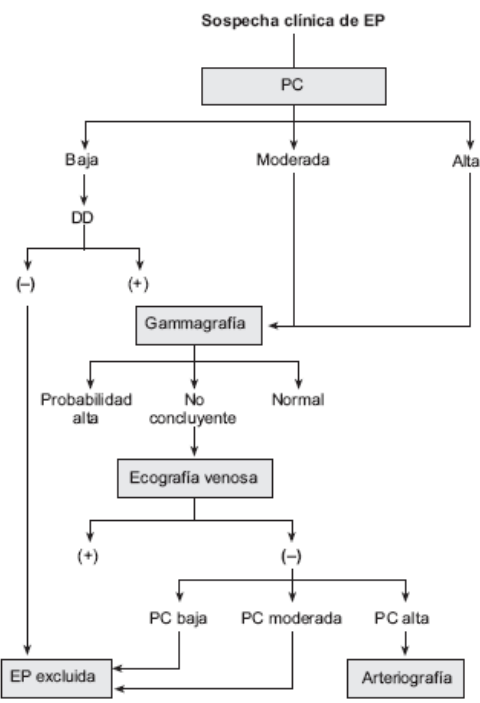


Figura 2. Algoritmo diagnóstico de la embolia pulmonar (EP) con la gammagrafía como primera prueba de imagen. DD: dímero-D; PC: probabilidad clínica. Una ecografía venosa positiva permite establecer el diagnóstico de EP.

Fig. 1-4. Algoritmo diagnóstico del TEP agudo de Álvarez Dobaño et al.¹¹.

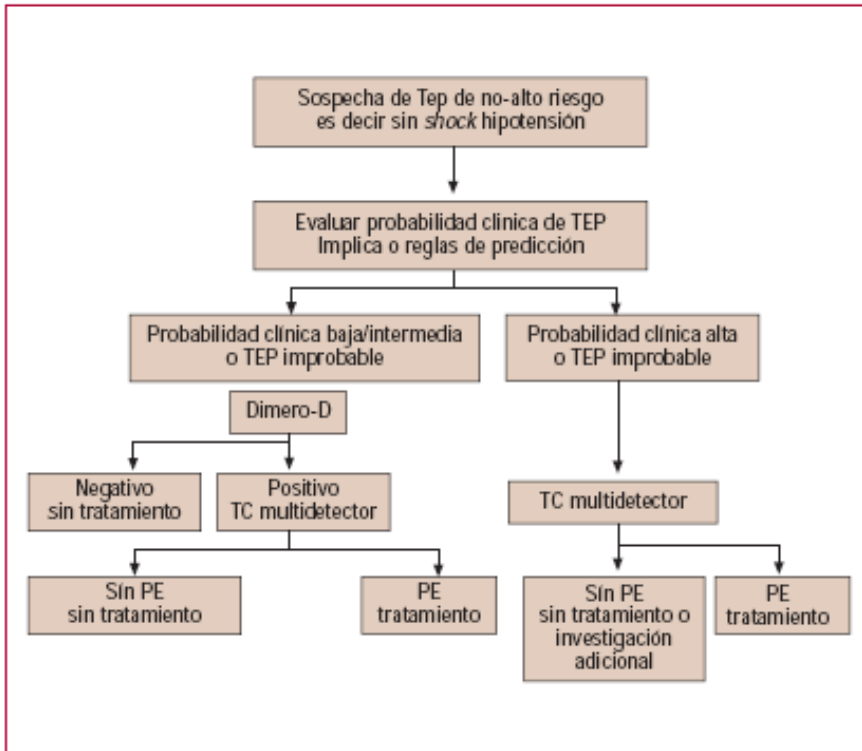


Fig. 2. Algoritmo diagnóstico propuesto para pacientes con sospecha de TEP de no alto riesgo (es decir, sin shock ni hipotensión). Se puede usar dos esquemas alternativos de clasificación para evaluar la probabilidad clínica: un esquema de tres niveles (probabilidad clínica baja, intermedia o alta) o un esquema de dos niveles (TEP improbable o TEP probable). Cuando se use un análisis moderadamente sensible, la determinación del dímero-D debe restringirse a pacientes clasificados como de probabilidad clínica baja o «TEP improbable», mientras que los análisis de alta sensibilidad pueden utilizarse en pacientes con probabilidad clínica de TEP baja o intermedia. La determinación en plasma de dímero-D tiene un uso limitado en pacientes con sospecha de TEP durante la hospitalización.

^aTratamiento anticoagulante para TEP.

^bLa TC se considera diagnóstica de TEP si el trombo más proximal es al menos segmentario.

^cSi la TC de un único detector es negativa, se requiere además una ultrasonografía venosa proximal negativa de las extremidades inferiores para poder excluir de forma segura el TEP.

^dSi la TC multidetector es negativa en pacientes con probabilidad clínica alta, se debe considerar estudios adicionales antes de establecer el tratamiento específico de TEP (véase el texto).

Fig. 1-5. Algoritmo diagnóstico propuesto por la Sociedad Europea de Cardiología. De Torbicki A. et al. ²⁶.

Además, organizaciones científicas como la Sociedad Europea de Cardiología proporcionan información relevante y necesaria (Tabla 1-5) con la que poder crear algoritmos diagnósticos alternativos, ya que el enfoque en caso de sospecha de TEP puede variar legítimamente de acuerdo con la disponibilidad local de las pruebas, en los contextos clínicos específicos²⁶.

Recomendaciones: diagnóstico	Clase*	Nivel [†]
Sospecha de TEP de alto riesgo		
• En TEP de alto riesgo, como indica la presencia de shock o hipotensión, se recomienda para realizar el diagnóstico una TC de urgencia o una ecocardiografía a la cabecera del paciente (dependiendo de la disponibilidad y las circunstancias clínicas)	I	C
Sospecha de TEP de no alto riesgo		
• En TEP de no alto riesgo se recomienda basar la estrategia diagnóstica en la probabilidad clínica evaluada implícitamente o usando una regla de predicción validada	I	A
• La determinación de dímero-D plasmático, preferiblemente usando un análisis de alta sensibilidad, está recomendada en pacientes ingresados en urgencias con el objetivo de reducir las pruebas de imagen y la irradiación innecesarias	I	A
• Se puede considerar la USC de las extremidades inferiores para la búsqueda de TVP en pacientes seleccionados con sospecha de TEP para obviar la necesidad de pruebas de imagen adicionales cuando el resultado sea positivo	IIb	B
• No se recomienda el uso sistemático de ecocardiografía para el diagnóstico en los pacientes normotensos y hemodinámicamente estables	III	C
• La angiografía pulmonar se debe considerar cuando haya discrepancia entre la evaluación clínica y los resultados de las pruebas de imagen no invasivas	IIa	C
• Se recomienda el uso de criterios validados para el diagnóstico de TEP. Los criterios validados según la probabilidad clínica de TEP (baja, intermedia o alta) se detallan más abajo (véase también la tabla 10)	I	B
Sospecha de TEP de no alto riesgo		
<i>Probabilidad clínica baja</i>		
• Una concentración normal de dímero-D usando análisis de alta o moderada sensibilidad excluye el TEP	I	A
• La escintigrafía pulmonar de perfusión normal excluye el TEP	I	A
• Una escintigrafía de ventilación-perfusión no diagnóstica (probabilidad baja o intermedia) puede excluir el TEP especialmente si se combina con una USC proximal negativa	I	A
• La TCMD negativa excluye de forma segura el TEP	I	A
• La TC de un único detector negativa sólo excluye el TEP cuando se combina con una USC proximal negativa	I	A
• La escintigrafía de ventilación-perfusión de alta probabilidad puede confirmar el TEP, pero en determinados pacientes se han de considerar pruebas adicionales para confirmar el TEP	IIa IIb	B
• La USC que muestra una TVP proximal confirma el TEP	I	B
• Si la USC sólo muestra una TVP distal, se debe considerar pruebas adicionales para confirmar el TEP	IIa	B
• La TCMD o la TC de un único detector que muestra trombos segmentarios o más proximales confirma el TEP	I	A
• Considerar más pruebas para confirmar el TEP si la TCMD o la TC de un único detector muestra sólo coágulos subsegmentarios	IIa	B
Sospecha de TEP de no alto riesgo		
<i>Probabilidad clínica intermedia</i>		
• Una concentración normal de dímero-D usando un análisis de alta sensibilidad excluye el TEP	I	A
• Se debe considerar hacer pruebas adicionales si la concentración de dímero-D es normal cuando se usa un análisis de menor sensibilidad	IIa	B
• La escintigrafía pulmonar de perfusión normal excluye el TEP	I	A
• En caso de escintigrafía de ventilación-perfusión no diagnóstica, se recomienda hacer pruebas adicionales para excluir o confirmar el TEP	I	B
• La TCMD negativa excluye el TEP	I	A
• La TC de un único detector negativa sólo excluye el TEP cuando se combina con una USC proximal negativa	I	A
• La escintigrafía de ventilación-perfusión de alta probabilidad confirma el TEP	I	A
• Una USC que muestra una TVP proximal confirma el TEP	I	B
• Si la USC sólo muestra una TVP distal, se debe considerar hacer pruebas adicionales	IIa	B
• La TCMD o la TC de un único detector que muestra trombos segmentarios o más proximales confirma el TEP	I	A
• Se debe considerar hacer pruebas adicionales para confirmar el TEP en caso de coágulos subsegmentarios	IIb	B
Sospecha de TEP de no alto riesgo		
<i>Probabilidad clínica alta</i>		
• La determinación de dímero-D no está recomendada en pacientes con probabilidad clínica alta, ya que un resultado normal no excluye de forma segura el TEP incluso cuando se usa un análisis de alta sensibilidad	III	C
• En determinados pacientes con una TC negativa, se debe considerar hacer pruebas adicionales para excluir el TEP	IIa	B
• La escintigrafía pulmonar de ventilación-perfusión de alta probabilidad confirma el TEP	I	A
• Una USC que muestra una TVP proximal confirma el TEP	I	B
• Si la USC sólo muestra una TVP distal, se debe considerar hacer pruebas adicionales	IIb	B
• La TCMD o la TC de un único detector que muestra trombos segmentarios o más proximales confirma el TEP	I	A
• Se puede considerar hacer pruebas adicionales para confirmar el TEP cuando haya coágulos subsegmentarios	IIb	B

TC: tomografía computarizada; TCMD: TC multidetector; TVP: trombosis venosa profunda; USC: ultrasonografía venosa de compresión.
*Clase de recomendación.
[†]Nivel de evidencia.

Tabla 1-5. Recomendaciones en la estrategia diagnóstica del TEP de Torbicki A. et al. ²⁶.

1.1.2.2. Dímero-D.

La determinación de los productos de degradación de la fibrina en sangre (dímero-D) es una prueba de cribado altamente sensible pero inespecífica para el diagnóstico del TEP agudo ya que también se puede ver alterada en otras patologías o características del paciente como la edad avanzada, el embarazo, traumatismos, postoperatorios, enfermedades inflamatorias y neoplásicas^{27, 28, 29}. Por tanto, el papel del dímero-D es descartar el TEP, ya que el valor predictivo negativo (VPN) del dímero-D es elevado.

Para determinar el dímero-D se han aplicado varios métodos cuya sensibilidad oscila entre el 80 y el 100%. Algunos tests sumamente sensibles, como el enzimoimmunoanálisis rápido para la determinación del dímero-D (VIDAS), tiene una alta tasa de falsos positivos pero son muy seguros para descartar el TEP en pacientes con una probabilidad clínica baja (VPN cercano al 100%)^{28, 30}. Otras pruebas, aglutinación de látex en plasma (MDA) o aglutinación en sangre total (SimpliRED), no pueden usarse de forma aislada para descartar el TEP ya que poseen una sensibilidad menor.

A pesar de los estudios disponibles en la bibliografía, es difícil interpretar el valor del dímero-D en la práctica clínica y saber cuál es su papel en el algoritmo diagnóstico debido a que adolece de una falta de estandarización a causa de todos los factores que influyen en el resultado, como son el tipo de técnica o el tiempo de evolución de la patología, la heterogeneidad de la población estudiada en cada trabajo o la prevalencia de la patología tromboembólica. Por consiguiente, para que el dímero-D sea un buen método de cribado es necesario que tenga un elevado VPN, ya que éste depende de su sensibilidad y de la prevalencia de la enfermedad en la población estudiada. Se ha calculado que por cada 2% que disminuya la sensibilidad de la prueba, uno de cada 1.000 pacientes evaluados con sospecha clínica fallecerá, por lo que parece evidente que un VPN menor del 98% no excluirá el tromboembolismo con un margen de seguridad suficiente³¹.

Otro aspecto que ha de tenerse en cuenta es que la mayoría de estudios se han realizado en pacientes ambulatorios. Entre los hospitalizados, el dímero-D solamente fue negativo en el 4-10% de los casos^{32,33}, por lo que en estos casos resulta poco rentable la determinación del dímero-D.

Por los motivos anteriormente expuestos, el valor clínico del dímero-D viene dado por su elevada sensibilidad y es especialmente útil en pacientes ambulatorios y unidades de urgencia, donde al utilizarlo con la probabilidad clínica,

en el caso de probabilidad baja tiene un VPN muy elevado para descartar TEP ³⁴, ³⁵. En cambio, no existe evidencia favorable sobre su utilidad en pacientes hospitalizados ³⁶ o con morbilidad relevante, ya que en estos casos los niveles de dímero-D serán difícilmente negativos y rara vez la probabilidad clínica va a ser baja.

1.1.2.3. Ecografía y venografía de miembros inferiores.

En el 90% de los pacientes, el TEP se origina a partir de una TVP de la extremidades inferiores (EEII) ³⁷. Hull et al., en un estudio clásico con venografía, objetivaron la TVP en un 70% de los pacientes con TEP probado ³⁸.

La ecografía de compresión de miembros inferiores muestra TVP en el 30-50% de los pacientes con TEP ^{39, 40}, y el hallazgo de TVP proximal en pacientes con sospecha de TEP es suficiente para establecer un tratamiento anticoagulante sin pruebas adicionales ⁴¹. Pero la posibilidad de embolia no puede descartarse basándose en el resultado negativo de una ecografía de miembros inferiores. Además, los hallazgos positivos de la ecografía en un paciente sin síntomas ni signos referidos a las piernas deberían interpretarse con precaución ⁴², ya que puede haber falsos positivos o pueden detectarse anomalías residuales que guarden relación con trombosis venosas previas.

La venografía tomográfica computerizada (TC) se ha propuesto como un método sencillo para el diagnóstico de la TVP en pacientes con sospecha de TEP, ya que puede combinarse con la CTA de arterias pulmonares como un único procedimiento utilizando una sola inyección intravenosa de contraste. En el estudio PIOPED II, la combinación de la venografía por TC con la CTA aumentó la sensibilidad para el TEP del 83 al 90% con una especificidad similar, de alrededor del 95% ^{43, 44}. Sin embargo, el VPN no fue clínicamente relevante. Por tanto, la venografía por TC aumenta la tasa general de detección sólo marginalmente en pacientes con sospecha de TEP y añade una cantidad significativa de radiación que puede ser contraproducente, sobretodo en mujeres jóvenes ⁴⁵.

Por tanto, en pacientes con TVP coexistente, la ecografía de miembros inferiores, como prueba de imagen inicial, es a menudo suficiente para confirmar la trombosis endovenosa, pero la ecografía de miembros inferiores normal no excluye una TVP de carácter subclínico ¹¹.

1.1.2.4. Gammagrafía planar de Ventilación-Perfusión (V/P) pulmonar.

La gammagrafía pulmonar de V/P pulmonar planar ha tenido un papel fundamental en el diagnóstico del TEP agudo durante las últimas cuatro décadas y es una técnica útil cuando los resultados son definitivos o concluyentes ⁴⁶.

El fundamento de esta prueba se basa en una inyección intravenosa de partículas de albúmina macroagregadas marcadas con ^{99m}Tc, que bloquean una pequeña fracción de arteriolas pulmonares y de esta forma permiten la evaluación gammagráfica de la perfusión pulmonar a nivel tisular. Donde hay oclusión de las ramas arteriales pulmonares, el lecho capilar periférico no puede recibir las partículas y deja esa área sin captación gammagráfica (“fría”) a nivel distal. El estudio de perfusión pulmonar se combina con un estudio de ventilación, para el que se han utilizado múltiples radiofármacos (¹³³Xe, ^{99m}Tc-DTPA aerosol, micropartículas de carbón marcadas con ^{99m}Tc (Technegas®)). El objetivo del estudio de ventilación es aumentar la especificidad mediante la identificación de hipoventilación como causa no embólica de hipoperfusión por vasoconstricción reactiva. Por el contrario, en el caso del TEP, se espera que la ventilación sea normal (patrón discordante de V/P) ^{47, 48}.

Una gammagrafía planar de V/P pulmonar normal descarta el diagnóstico de TEP, mientras que una probabilidad clínica alta tiene un valor predictivo positivo para TEP del 85-90% (los falsos positivos se encuentran, fundamentalmente, entre los que han presentado un TEP previo). Sin embargo, los grandes ensayos clínicos han demostrado que en la mayoría de los pacientes con sospecha de TEP no tienen en la gammagrafía hallazgos que puedan considerarse concluyentes (normal o de alta probabilidad diagnóstica) y será necesario realizar nuevas pruebas diagnósticas. Además, la mayoría de pacientes con TEP no presentan hallazgos gammagráficos que indiquen una probabilidad alta de TEP, mientras que la mayoría de los pacientes sin TEP no presentan una gammagrafía de V/P normal ²². Por otro lado, la alta frecuencia de gammagrafías de probabilidad intermedia o no diagnóstica, hasta en un 33% de los casos según los investigadores PIOPED²², ha dado pie a numerosas críticas porque indica la necesidad de realizar pruebas diagnósticas adicionales.

En resumen, una gammagrafía de perfusión normal es muy segura para excluir el TEP. Aunque no se encuentra tan validado, la combinación de una gammagrafía de V/P no diagnóstica con una probabilidad clínica baja de TEP es

un criterio aceptable para excluir el TEP. Una gammagrafía de alta probabilidad establece el diagnóstico de TEP con un alto grado de probabilidad, pero hay que considerar pruebas adicionales en pacientes seleccionados que tengan una probabilidad clínica baja, debido a que la gammagrafía de alta probabilidad tiene un valor predictivo positivo (VPP) inferior en este tipo de pacientes. En el resto de combinaciones de resultados de la gammagrafía y probabilidad clínica, se deben realizar pruebas adicionales.

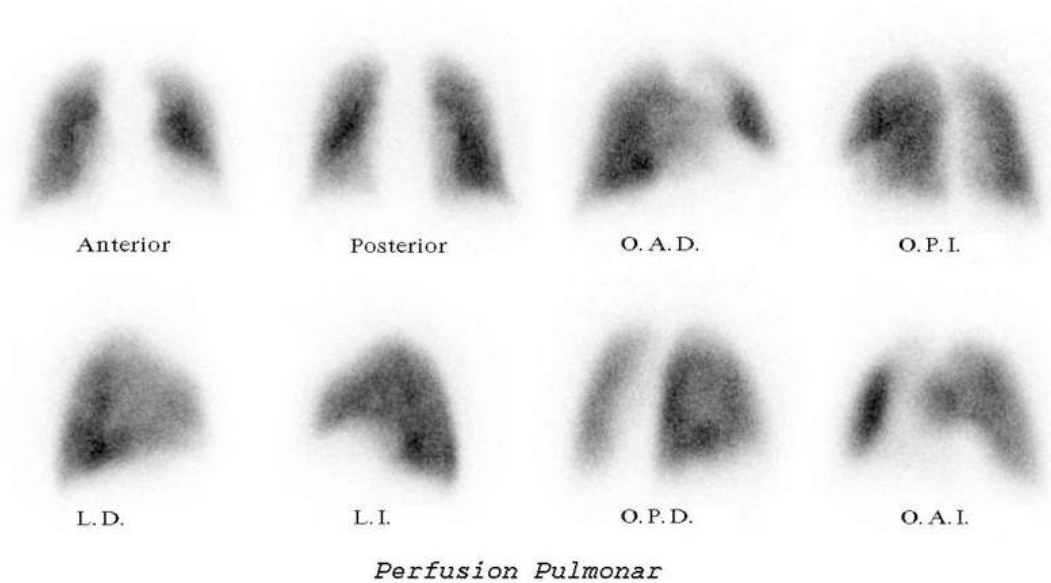


Fig. 1-6. Estudio gammagráfico planar de perfusión pulmonar con macroagregados de albúmina marcada con ^{99m}Tc en ocho proyecciones que muestra un patrón normal.

1.1.2.5. Angiografía pulmonar por TC (CTA).

La CTA, a diferencia de la gammagrafía de V/P pulmonar permite la visualización directa del émbolo, lo que confirmaría el diagnóstico de TEP.

Aunque a principios de la década de los noventa esta técnica tenía una sensibilidad baja para el diagnóstico de TEP debido a su escasa capacidad diagnóstica en vasos de pequeño tamaño, esta limitación se ha ido superando con los nuevos avances tecnológicos que permiten una mejor visualización de las estructuras vasculares (tomografía computerizada multicorte), menor tiempo de adquisición de imagen, capacidad para secciones más finas y cobertura más extensa del tórax ⁴⁹. Por tanto, el valor de la CTA a la hora de tomar decisiones cuando se sospecha TEP ha cambiado con las mejoras recientes de la tecnología disponible.

Dos análisis sistemáticos del rendimiento de la TC en espiral de un único detector en casos de sospecha de TEP han descrito la existencia de grandes variaciones tanto en la sensibilidad (53-100%) como en la especificidad (73-100%) de la TC ^{50,51}. De forma análoga, los estudios de Perrier y de Van Strijen sobre el rendimiento diagnóstico de la TC en espiral de un único detector en la práctica clínica han demostrado una sensibilidad entorno al 70% y una especificidad del 90% ^{52, 53}.

La tasa de angiogramas por TC técnicamente inadecuados debido a artefactos de motilidad o insuficiente opacificación de los vasos pulmonares fue del 5-8% ^{50,51}. Además, existen estudios que reportan un 27% de pacientes con contraindicaciones para la administración del contraste yodado (CI) por lo que no son candidatos a un estudio angiográfico por TC ⁴⁴. Por lo tanto, una CTA de un único detector con un resultado negativo no es una prueba segura para descartar la existencia de TEP, mientras que la combinación de una prueba CTA negativa y la ausencia de TVP proximal en la ecografía venosa de extremidades inferiores en pacientes con probabilidad clínica no alta se asoció a un riesgo tromboembólico a los 3 meses de un 1% en los estudios realizados por los grupos de Musset y Perrier ^{54, 55}.

Desde la introducción de la tomografía computerizada multidetector (TCMD) de alta resolución temporal y espacial y gran calidad de la opacificación arterial, la CTA se ha convertido en el método de elección para visualizar el árbol arterial pulmonar cuando se sospecha un TEP. La CTA permite una visualización

adecuada de las arterias pulmonares hasta el nivel segmentario y hasta el nivel subsegmentario en los equipamientos TC de última generación.

La serie PIOPED II obtuvo una sensibilidad del 83% y una especificidad del 96% para la TCMD (cuatro detectores fundamentalmente) ⁴⁴. A pesar de las críticas sobre la elección de los criterios diagnósticos de referencia para el TEP en el estudio PIOPED II, estos criterios han sido útiles para subrayar la influencia de la probabilidad clínica sobre el valor predictor de la CTA mediante la TCMD. En pacientes con una probabilidad clínica baja o intermedia de TEP según el score de Wells, una CTA negativa tuvo un alto VPN para TEP (el 96 y 89%, respectivamente), mientras que fue sólo del 60% en los casos en que la probabilidad previa a la prueba era alta. A la inversa, el VPP de la CTA fue elevado (92-96%) en pacientes con una probabilidad clínica intermedia o alta, pero mucho más bajo (58%) en pacientes con una probabilidad de TEP previa a la prueba baja. Así pues, en el caso que se de la situación infrecuente de discordancia entre la valoración clínica y el resultado de la CTA, se debe desconfiar del resultado obtenido. En un estudio clínico canadiense que comparó la gammagrafía de V/P pulmonar y la CTA (principalmente TCMD), sólo 7/531 pacientes con una TC negativa presentaron TVP, y uno de ellos tuvo un episodio tromboembólico durante el seguimiento. Por consiguiente, si sólo se hubiera utilizado la CTA, el riesgo tromboembólico a los tres meses habría sido del 1.5% (IC del 95%, 0,8%-2.9%). Aunque como indican los autores, la tasa de estudios positivos fue más alta en la CTA que en la gammagrafía de V/P pulmonar, por lo que se debe valorar si todos los trombos identificados mediante CTA deben ser tratados con terapia anticoagulante ⁵⁶.

Por consiguiente, los datos indican que una CTA negativa es un criterio apropiado para excluir el TEP en pacientes con una probabilidad clínica no alta de TEP. Sigue siendo controvertido si los pacientes con una CTA negativa y una alta probabilidad clínica de TEP deben además someterse a otra técnica diagnóstica: ecografía venosa de extremidades inferiores, gammagrafía de V/P pulmonar o angiografía pulmonar. De igual forma una CTA que muestra la presencia de un TEP a nivel segmentario o más proximal es una prueba adecuada de TEP en pacientes con probabilidad clínica no baja. Debido que el VPP de la CTA es menor en pacientes con una baja probabilidad clínica de TEP según los investigadores del PIOPED II ⁴⁷, se debería considerar la posibilidad de realizar otras exploraciones al menos en algunos de estos pacientes. Como la especificidad del VPP de la CTA no depende únicamente de la probabilidad clínica de TEP, sino también de la proximidad del trombo ¹, se debe discutir la probabilidad de realizar pruebas adicionales en pacientes con una probabilidad clínica baja y un trombo

segmentario, mientras que se debe asegurar el inicio del tratamiento adecuado cuando la CTA muestra un trombo en la arteria lobar o en la arteria pulmonar principal ²⁶.

Otra área controvertida es el significado clínico del TEP subsegmentario aislado, es decir, la presencia de un único coágulo subsegmentario en la CTA, que se encuentra en un 1-5% de los pacientes con sospecha de TEP sometidos a CTA ^{57, 58}. Estudios recientes hablan de un sobrediagnóstico de la CTA en los casos de embolismos subsegmentarios, hasta un 46% de casos discordantes ⁵⁹. De hecho, el VPP de este hallazgo es bajo y los resultados de los estudios de resultados indican que este tipo de pacientes pueden tener un curso sin eventos tromboembólicos cuando no reciben tratamiento anticoagulante. Actualmente no existe una recomendación definitiva en estos casos debido a la falta de evidencia, aunque la sociedad europea de cardiología sugiere un manejo individualizado en estos pacientes dependiendo del riesgo ligado al tratamiento y a la presencia o no de TVP ⁶⁰.

En resumen, la presencia de trombos hasta el nivel segmentario puede considerarse una evidencia adecuada para TEP, mientras que en el caso de trombos subsegmentarios aislados sin presencia de TVP no queda claro si su tratamiento es necesario. En pacientes con probabilidad clínica no alta una CTA con TCMD negativa puede excluir de forma segura un TEP como prueba única. No queda claramente establecido si en el caso de una TCMD negativa en un paciente con alta probabilidad clínica de sufrir un TEP es necesaria la realización de pruebas adicionales.



Fig. 1-7. Angiografía de arterias pulmonares por TC multidetector de 64 coronas. Defecto de repleción endoluminal en arteria pulmonar izquierda rellena de contraste. Imágenes cedidas por el Servicio de Radiología del H.U. Germans Trias i Pujol.

1.1.2.6. Angiografía pulmonar.

La angiografía pulmonar se ha utilizado en el diagnóstico del TEP desde los años sesenta ⁶¹. Los criterios diagnósticos para el TEP agudo en la angiografía directa se definieron hace cuarenta años por Stein et al. ⁶². Con la angiografía directa se pueden visualizar trombos pequeños de 1-2 mm en las arterias subsegmentarias ⁶³, aunque existe una variabilidad significativa entre observadores a este nivel ⁷. Los criterios diagnósticos de la angiografía pulmonar se basan en signos directos o primarios de TEP y signos indirectos o secundarios. Los signos directos son la obstrucción completa de un vaso y la radiolucencia central o marginal persistente. Los signos indirectos de TEP incluyen el corte abrupto en un vaso sin evidencia de un defecto intraluminal, la oligohemia segmentaria, la presencia de regiones avasculares, una fase arterial prolongada focalmente, el afinamiento abrupto de la periferia del vaso y el retraso o disminución del flujo venoso pulmonar. El concepto actual es que no se debe diagnosticar el embolismo pulmonar en ausencia de signos angiográficos directos.

El score de Miller en Europa ⁶¹ y el de Walsh en Estados Unidos ⁶⁴ se han utilizado para cuantificar el grado de obstrucción luminal. Sin embargo, con el desarrollo de la angiografía pulmonar mediante TC, la angiografía pulmonar directa con inyección de contraste en las arterias pulmonares se realiza muy raramente en la actualidad como prueba diagnóstica aislada.

La angiografía pulmonar es una técnica invasiva que no está exenta de riesgos y complicaciones. En un análisis de cinco series con un total de 5.696 pacientes, la mortalidad por angiografía pulmonar fue del 0,2% (IC del 95%, 0-0,3%) ⁶⁵ y en el estudio PIOPED se objetivó un 0.8% de complicaciones mayores no fatales ²².

Como se ha utilizado la angiografía como el método diagnóstico de referencia, la sensibilidad y la especificidad de esta técnica no pueden evaluarse formalmente, aunque se considera que la sensibilidad de la angiografía es de alrededor del 98% y la especificidad del 95-98%. La especificidad es ligeramente menor debido a otras enfermedades que pueden causar la obstrucción de una arteria como puede ser un tumor ⁶⁶. Aunque la angiografía pulmonar ha sido considerada el gold standard para el diagnóstico o la exclusión del TEP, actualmente prácticamente no se usa ya que ha sido substituida por la CTA.

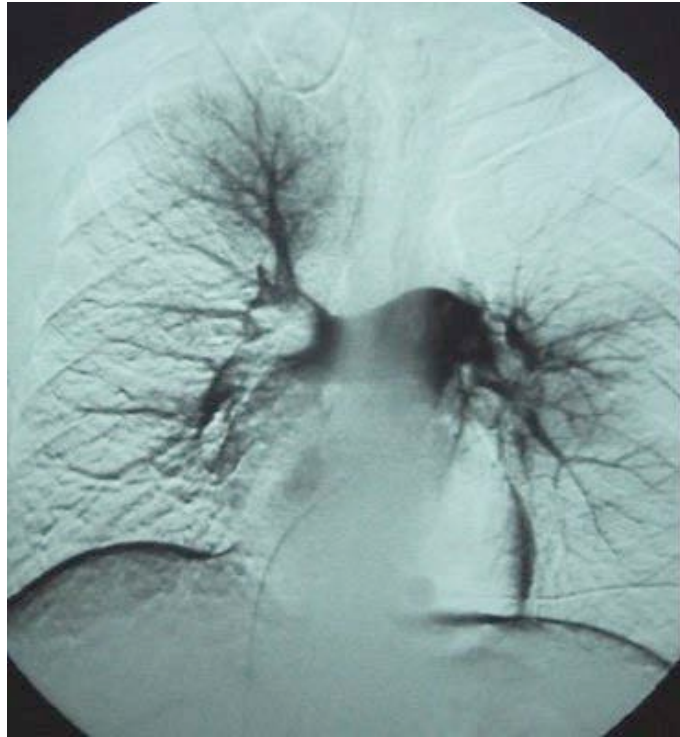


Fig. 1-8. Defectos de repleción masiva en arterias pulmonares, más evidentes en la derecha, y obstrucción de ramas lobares y segmentarias con ausencia de relleno vascular en las zonas distales correspondientes, compatible con embolismo pulmonar agudo.

(<http://www.mbeneumologia.org/mbe/bancoimagenes/imagenBig.aspx?id=216>)

1.2. Evolución de la imagen gammagráfica de V/P pulmonar en el TEP agudo.

1.2.1. SPECT de V/P pulmonar.

A finales de los años 70, se introdujeron los estudios SPECT (Single Photon Emission Tomography). Mediante la rotación de la gammacámara alrededor del eje corporal y adquiriendo imágenes cada pocos grados de rotación fue posible reconstruir imágenes en tres dimensiones de una forma análoga a las imágenes de la TC.

Esta técnica fue desarrollada por David Kuhl and Roy Edwards en el año 1963. A principio de los años 60, Kuhl y Edwards realizaron investigaciones sobre la tomografía longitudinal y transaxial que se habían desarrollado en aquellos años por científicos como Crandall y Cassen. Kuhl y Edwards fueron los primeros en describir una primera aproximación a la tomografía transaxial por emisión. Des de el año 1963 hasta el año 1976, Kuhl y sus colegas diseñaron varios prototipos de tomógrafos transaxiales, como el Kuhl's Mark II (Fig. 1-9) que consistía en dos detectores de centelleo y realizaba un movimiento de translación-rotación de los detectores ⁶⁷.

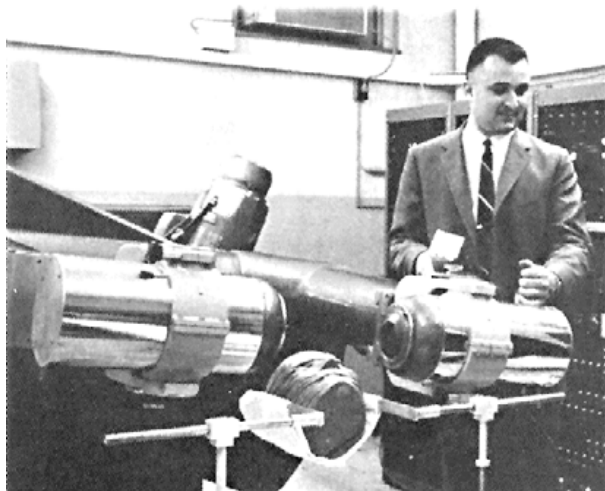


Fig. 1-9. David Kuhl y el scanner Mark II. ⁶⁷.

Posteriormente, Paul Harper y su equipo, en la Universidad de Chicago, fueron los primeros investigadores en explorar el uso de una cámara de Anger para el estudio de la tomografía transaxial. Otros les siguieron y en el año 1976, Ronald Jack Jaszczak y John Keyes Jr. desarrollaron un sistema SPECT que utilizaba una cámara de Anger que rotaba alrededor de un paciente en decúbito (Fig. 1-10); este desarrollo técnico fue presentado en el Congreso Anual de la Sociedad Americana de Medicina Nuclear en el año 1976.



Fig. 1-10. Gammacámara rotacional SPECT modelo Searle: SPECT dedicada a estudios cerebrales (imagen de la izquierda). Sistema SPECT de cuerpo entero (imagen de la derecha). Invención de Jaszczak ⁶⁷.

Así pues, el desarrollo de los sistema SPECT permitió realizar el salto de la imagen bidimensional (2D) a la imagen tridimensional (3D) en la medicina nuclear y determinó un gran avance, especialmente en el estudio de la patología cerebral y cardíaca ⁶⁸. A partir de los años 80 y hasta la actualidad se han publicado diferentes trabajos sobre el SPECT en el diagnóstico del TEP. Los primeros estudios fueron experimentales mediante la simulación de Montecarlo ⁶⁹, posteriormente se realizaron estudios experimentales con animales (Fig 1-11) ^{70, 71} y finalmente estudios clínicos ^{72, 73}. Todos ellos han demostrado una mayor resolución de las imágenes SPECT de V/P pulmonar respecto al estudio gammagráfico de V/P planar clásico con una mejora del detalle anatómico, un aumento de la sensibilidad y la especificidad, una mejora de la variabilidad intra e interobservador, así como una disminución muy importante del número de

estudios indeterminados en los estudios SPECT de V/P respecto a los estudios planares, 3% frente a un 30%. Además, se ha reportado una mejora en la exactitud diagnóstica, en especial en pacientes con patología broncopulmonar asociada ⁷⁴. Pero a pesar de todas estas mejoras ha existido una resistencia en la práctica clínica diaria para realizar el salto de los estudios planares de V/P pulmonar a los estudios SPECT. Se han especulado múltiples motivos que pueden ser causa de esta resistencia como una mayor accesibilidad a la CTA respecto a los estudios gammagráficos de V/P pulmonar ⁷⁵, la reticencia a pasar de estudios 2D a estudios 3D, a pesar de que existen autores que demuestran la posibilidad de crear imágenes planares a partir de estudios tomográficos ⁷⁶, o la creencia de que los estudios tomográficos tienen un tiempo de adquisición mucho más largo que los estudios planares, creencia que ha sido desmentida por estudios que demuestran todo lo contrario ⁷⁷.

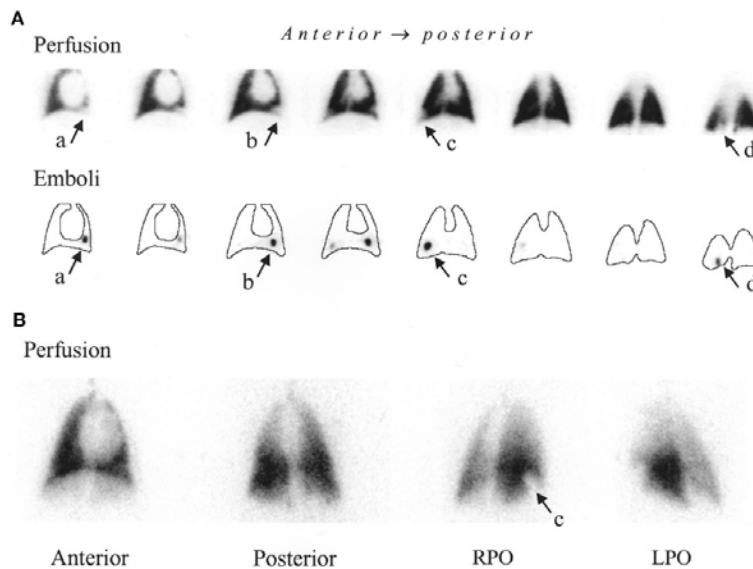


FIGURE 1. (A) Tomography. Consecutive perfusion coronal slices and simultaneously acquired matching ²⁰¹Tl images of emboli. In left lung, 2 emboli (a and b) caused 1 large perfusion defect. In right lung, 2 emboli caused 2 perfusion defects (c and d). (B) Planar images of same pig as in A. Both readers observed only 1 perfusion defect (c). RPO _ right posterior oblique; LPO _ left posterior oblique.

Fig. 1-11. Estudio experimental del SPECT de V/P pulmonar en cerdos embolizados por Bajc y colaboradores ⁷¹.

1.2.2. Los equipos híbridos SPECT-TC.

La necesidad de correlacionar la imagen metabólica o funcional (estudios SPECT o PET) con la imagen anatómica o morfológica (TC o RM), ha sido el origen de uno de los desarrollos más importantes en el diagnóstico por la imagen en las últimas décadas como es el desarrollo de los sistemas híbridos PET-TC y SPECT-TC.

En sus orígenes la fusión de la imagen anatomo-funcional se amparaba en algoritmos matemáticos que permitían el corregistro pero que no eran capaces de resolver problemas por los artefactos de movimiento entre las dos exploraciones, sobretodo en estudios de tórax, abdomen, pelvis o cabeza y cuello. Además, las imágenes funcionales no disponen de puntos de referencia que puedan permitir un corregistro adecuado ⁷⁸.

A finales de los años 80, los científicos empezaron a dilucidar sistemas que fueran capaces de combinar la imagen de emisión de los radionúclidos con la imagen de transmisión de los rayos-X en un solo sistema. Posiblemente el primero en proponer un sistema híbrido fue Mirshanov ⁷⁹ que recibió la patente soviética para un tomógrafo de transmisión-emisión en el año 1987. El sistema (Fig. 1-12) permitía que el paciente fuera sometido a un estudio gammagráfico y a un estudio con rayos X al mismo tiempo para un volumen corporal determinado.

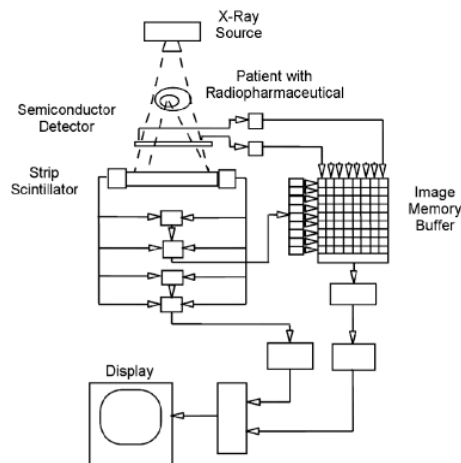


Fig. 1-12. Tomógrafo computarizado de Transmisión-Emisión propuesto por Mirshanov para la detección simultánea de SPECT/TC con semiconductores en tándem y detectores de centelleo en línea ⁸⁰.

El desarrollo experimental del SPECT-TC fue realizado por Hasegawa y colaboradores en la Univesidad de California, San Francisco (EUA), a finales de los años 80 y principios de los 90 ^{81,82}. Este grupo de investigadores visionaron un sistema de imagen gammagráfica que incorporaba un generador de rayos X de baja potencia como fuente de la imagen de transmisión ⁸². Este prototipo (Fig. 1-13.a) incorporaba unos detectores de germanio (HPGe) ^{83, 84} que permitían detectar los fotones generados por el tubo de rayos X y los producidos por el radionúclido, de manera que podía discriminar entre los datos producidos por los rayos X (120 kV) y los producidos por los radionúclidos (140 keV para el ^{99m}Tc). La imagen cardíaca de un cerdo al que se le administró una dosis de ^{99m}Tc-sestamibi para el estudio de la perfusión miocárdica muestra la captación del miocardio en rojo, superimpuesta en las imágenes de la TC del animal en escala de grises (Fig. 1-13.b) ^{85,86}.

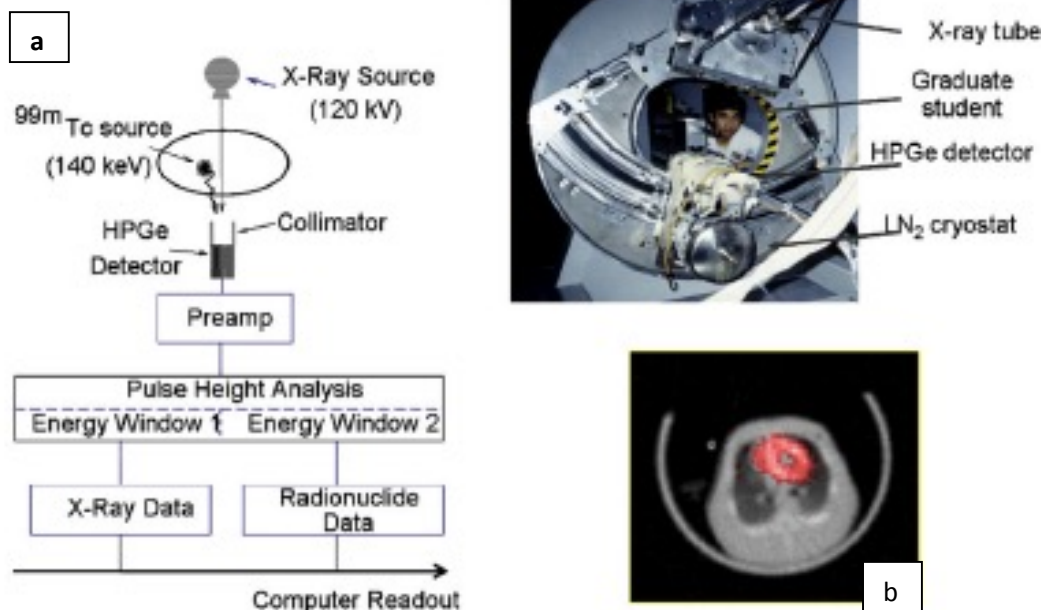


Fig. 1-13. a. A la izquierda esquema del prototipo SPECT-TC de Hasegawa y colaboradores. A la derecha, Hasegawa y su prototipo ⁸⁰. **b.** Imagen de un estudio miocárdico de perfusión con ^{99m}Tc-sestamibi de un cerdo, en rojo, superpuesto sobre las imágenes de la TC en escala de grises ⁸⁰.

Aunque este tipo de prototipos demostraron la posibilidad de adquirir imágenes de transmisión y emisión de forma simultánea tenían ciertas limitaciones que hacían difícil su aplicación en la práctica clínica diaria. El prototipo de Hasegawa era pequeño y requería de varias horas para obtener un estudio, además los detectores de HPGe eran muy caros para poder realizar una producción en serie de este tipo de equipamientos. Por todo ello, se desarrollaron los modernos equipos SPECT-TC, también desarrollados por el equipo de Hasegawa a mediados de los años 90 ⁸⁷. Estos sistemas SPECT-TC predecesores de los actuales, constaban de una gammacámara y un TC colocados en tándem integrados en una camilla y un sistema operativo común que permitía la realización de un SPECT y/o una TC, sin necesidad de movilizar al paciente (Fig. 1-14).

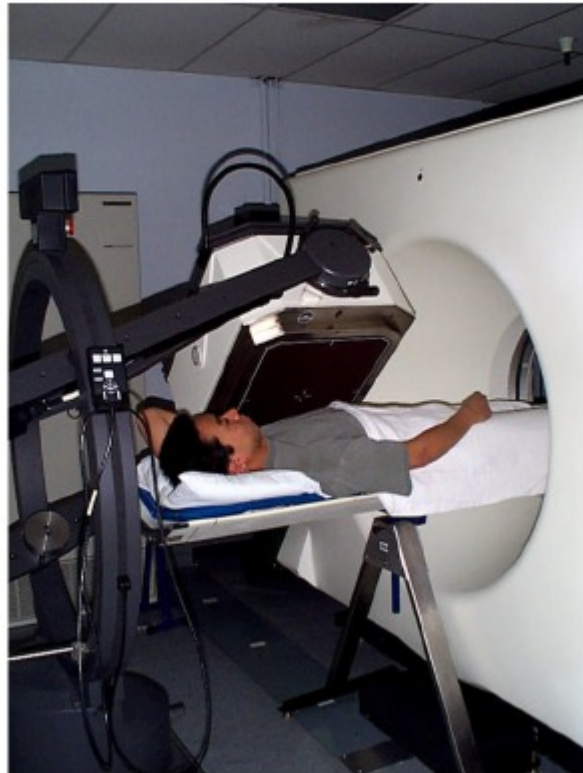


Fig. 1-14. Prototipo SPECT-TC configurado en UCSF por GE 9800 Quick CT y detector único BE XR/T SPECT. La mesa extendible y el soporte externo de la mesa permiten la adquisición SPECT y TC sin mover al paciente del sistema⁸⁰.

Los sistemas híbridos actuales SPECT-TC incorporan una gammacámara con tecnología SPECT y una TC de última generación con múltiples detectores que permiten incluso la adquisición de estudios angiográficos mediante la administración de contraste yodado endovenoso (Fig. 1-15).

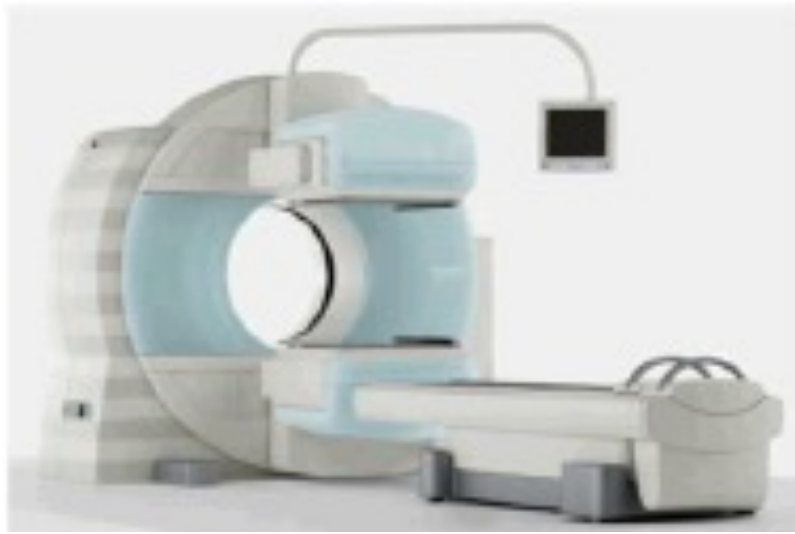


Fig. 1-15. Equipo SPECT-TC Symbia T2 de Siemens.

Los sistemas SPECT-TC han demostrado tener un papel fundamental en la mejora de los estudios gammagráficos gracias a los algoritmos de corrección de atenuación a partir de los mapas de atenuación obtenidos de las imágenes de transmisión mediante la TC, con importante aplicación en los estudios de perfusión miocárdica⁸⁸ (Fig. 1-16). Pero además, también han confirmado tener una importancia relevante en el diagnóstico de patologías como los tumores endocrinos, teniendo un papel clave en el diagnóstico de los feocromocitomas, estadiaje y control del cáncer de tiroides, el diagnóstico y la localización de los adenomas paratiroidales (Fig. 1-17). Por otro lado, es una herramienta idónea para la localización del ganglio centinela del melanoma de cabeza y cuello, como también en el estudio de la patología ósea gracias a un aumento de la especificidad de los estudios con gammagrafía ósea⁸⁹.

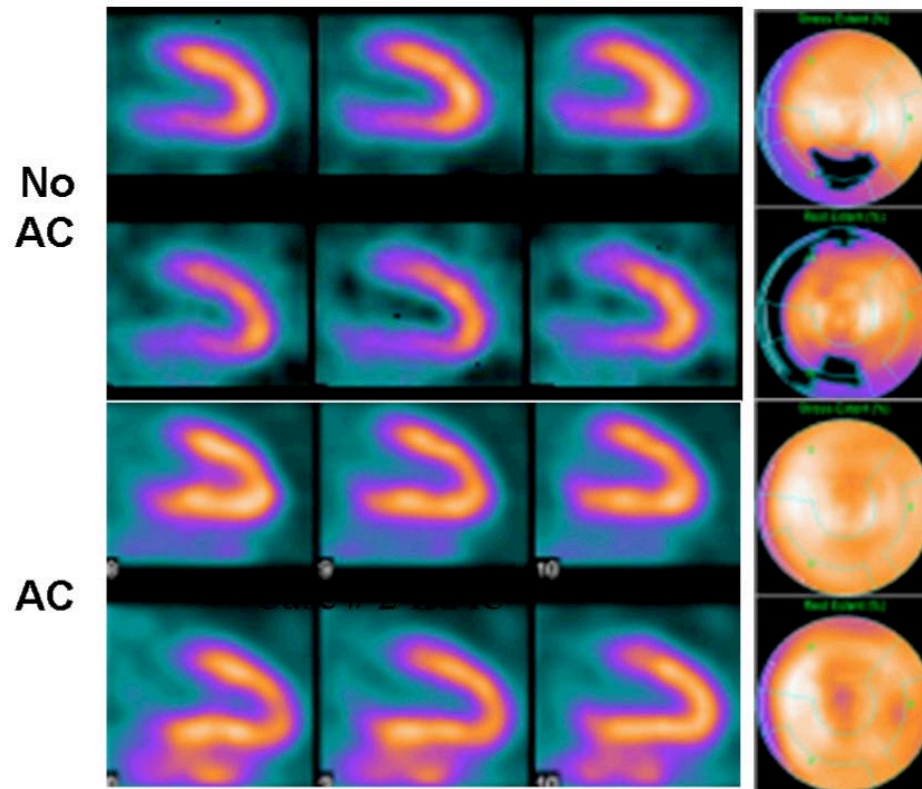


Fig. 1-16. Estudio SPECT de perfusión miocárdica con ^{99m}Tc -sestamibi de un varón de 66 años con dolor torácico atípico. Las imágenes superiores reconstruidas por retroproyección filtrada y sin corrección de atenuación y las imágenes inferiores reconstruidas mediante reconstrucción iterativa y corregidas por atenuación en base a la imagen de transmisión por rayos-X. El estudio convencional (superior) muestra un defecto en la pared inferior. El estudio corregido por atenuación (inferior) resulta reportado como normal como se confirmó en el cateterismo cardíaco ⁸⁰.

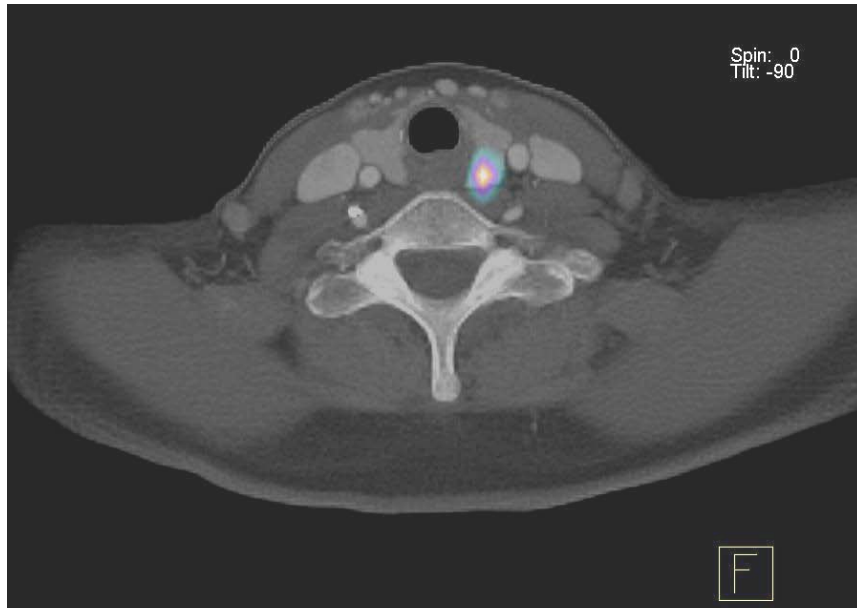


Fig. 1-17. Imagen de fusión SPECT-TC con ^{99m}Tc -sestamibi que muestra claramente la localización de un adenoma de paratiroides izquierdo. Imagen cedida por el Servicio de Medicina Nuclear del H.U. Germans Trias i Pujol.

Aún existen campos en la medicina nuclear donde desarrollar la técnica SPECT-TC, entre otros en el diagnóstico del TEP agudo. Hasta ahora existen publicaciones SPECT-TC en el TEP agudo que se han realizado mediante la fusión de imágenes adquiridas en equipos independientes mediante algoritmos matemáticos comparando los hallazgos del SPECT y de la TC como técnicas separadas^{90, 91}. Existen trabajos con estudios SPECT-TC mediante la adquisición de una TC de baja dosis sin la administración de contraste yodado⁹² que demuestran un aumento de la especificidad en el diagnóstico del TEP agudo. Nosotros creemos que el SPECT-TC es una nueva técnica de imagen muy prometedora que incorpora lo mejor de la técnica SPECT y de la TC, pudiendo ser una nueva herramienta diagnóstica en el estudio de imagen no invasivo y en el manejo clínico del TEP agudo.

1.3. Tratamiento del TEP agudo.

El TEP se puede presentar con un amplio espectro clínico, desde ser asintomático hasta con hipotensión y shock. Aunque en la mayoría de los casos provoca síntomas, con cifras tensionales conservadas y mejoría importante en uno o dos días. Su tratamiento y pronóstico dependerá de la gravedad del cuadro, así como del riesgo hemorrágico.

Así pues, la decisión de iniciar tratamiento anticoagulante sólo se verá impedida por la presencia de contraindicaciones absolutas (hemorragia interna activa y hemorragia intracranial espontánea reciente), en estos casos habrá que optar por colocar un filtro de vena cava o, excepcionalmente, la fragmentación mecánica con tromboembolectomía, según la situación clínica del paciente. Pero aunque no existan contraindicaciones absolutas, será interesante valorar los riesgos hemorrágicos individuales para la toma de decisiones: elegir entre trombolíticos o heparina y protocolizar la intensidad y duración del tratamiento anticoagulante ⁹³.

En el tromboembolismo de alto riesgo que se presenta con shock y que tiene un elevado riesgo de muerte intrahospitalaria durante las primeras horas después del ingreso ⁹⁴, la anticoagulación de elección debe ser la heparina no fraccionada intravenosa, ya que las heparinas de bajo peso molecular no se han evaluado en el contexto de la hipotensión y el shock. Los datos agrupados de cinco estudios clínicos que incluyeron a pacientes con TEP de alto riesgo indican una reducción significativa de la mortalidad o de la recurrencia de TEP después de la trombolisis (Tabla 1-6) ⁹⁵. Por consiguiente, la trombolisis debe efectuarse en pacientes con TEP de alto riesgo a menos que existan contraindicaciones absolutas para su uso.

TABLE 4. Subgroup Analysis of Trials That Included Major (Hemodynamically Stable) Pulmonary Embolism Compared With Those That Excluded Patients With Major Pulmonary Embolism

Outcome	Trials That Included Patients With Major PE			Trials That Excluded Patients With Major PE			P for Heterogeneity Between Subgroups
	Thrombolysis, n/N (%)	Heparin, n/N (%)	OR (95% CI)	Thrombolysis, n/N (%)	Heparin, n/N (%)	OR (95% CI)	
Recurrent PE or death	12/128 (9.4)	24/126 (19.0)	0.45 (0.22–0.92)	13/246 (5.3)	12/248 (4.8)	1.07 (0.50–2.30)	0.10
Recurrent PE	5/128 (3.9)	9/126 (7.1)	0.61 (0.23–1.62)	5/246 (2.0)	7/248 (2.8)	0.76 (0.28–2.08)	0.71
Death	8/128 (6.2)	16/126 (12.7)	0.47 (0.20–1.10)	8/246 (3.3)	6/248 (2.4)	1.16 (0.44–3.05)	0.13
Major bleeding	28/128 (21.9)	15/126 (11.9)	1.98 (1.00–3.92)	6/246 (2.4)	8/248 (3.2)	0.67 (0.24–1.86)	0.12

PE indicates pulmonary embolism.

Tabla 1-6. Resultados del tratamiento trombolítico en pacientes de alto riesgo según el estudio de Wan y colaboradores⁹⁵.

La embolectomía quirúrgica es el tratamiento de elección en los pacientes con contraindicaciones absolutas a la trombolisis y aquellos en quienes la trombolisis no ha mejorado el estado hemodinámico. Si no es posible la cirugía inmediata, se puede considerar la opción de la embolectomía con catéter o fragmentación del trombo, aunque la seguridad y la eficacia de este tipo de intervenciones no se han documentado de forma adecuada²⁶.

En el caso del TEP de bajo riesgo, en pacientes normotensos, el pronóstico suele ser favorable. En la mayoría de estos casos sin disfunción renal grave el tratamiento de elección son las heparinas de bajo peso molecular o fondaparinux, por vía subcutánea a dosis ajustadas por el peso corporal sin monitorización. Por el contrario, según los datos agrupados en seis estudios clínicos, no se producen beneficios con el tratamiento trombolítico en estos pacientes (Tabla 1-6)⁹⁵.

2. HIPÓTESIS DE ESTUDIO.

2.1. Planteamiento de la Hipótesis.

Como hemos mencionado con anterioridad el TEP es una patología frecuente que se asocia a un alto riesgo de recidiva y morbi-mortalidad si no es diagnosticada y tratada convenientemente. Además, su tratamiento no se encuentra exento de contraindicaciones y efectos secundarios indeseables graves.

La CTA ha demostrado una correcta sensibilidad y una alta especificidad, así como un resultado holístico y una amplia accesibilidad. Además, permite el diagnóstico de otras patologías que pueden ser causantes del cuadro clínico del paciente. Aunque presenta áreas de incertidumbre en el caso de defectos de repleción subsegmentarios y no es despreciable la tasa de pacientes que presentan contraindicación a la administración de CI y que, por tanto, no se les puede aplicar esta técnica.

El SPECT de V/P pulmonar ha demostrado una alta sensibilidad y especificidad con una baja tasa de estudios indeterminados. No obstante, existen ciertas limitaciones de la técnica en el caso de pacientes que presenten alguna patología pulmonar o del tórax como la broncopatía crónica, infecciones concomitantes o neoplasias. Asimismo, no permite realizar un diagnóstico etiológico definitivo del cuadro clínico del paciente si este no es debido al TEP, por lo que se deben realizar otras técnicas de imagen para completar el estudio del paciente.

La arteriografía pulmonar actualmente se encuentra prácticamente en desuso debido a la complejidad técnica y a la alta morbi-mortalidad, por lo que se usa únicamente en casos especiales.

Los estudios híbridos SPECT-TC han demostrado tener un papel importante en el diagnóstico de múltiples patologías siendo sus resultados mayores que la

simple suma de las técnicas morfológicas y funcionales, por lo que su aplicación en una patología de riesgo vital como el TEP agudo podría abrir nuevos horizontes en el diagnóstico de urgencia de esta patología.

2.2. Hipótesis de trabajo.

El SPECT-TC de V/P pulmonar podría ser la técnica no invasiva de primera elección en el diagnóstico del TEP agudo, demostrando una sensibilidad igual o superior a los estudios gammagráficos de V/P SPECT y a la CTA, ofreciendo una mejora importante en la especificidad debido a la información adicional aportada por la TC, con una baja tasa de estudios indeterminados o no concluyentes, en un solo estudio de diagnóstico por la imagen.

2.3. Objetivos.

2.3.1. Objetivo principal.

El objetivo principal es obtener los parámetros de validación de una técnica diagnóstica: sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN).

2.3.2. Objetivos secundarios.

- Valorar la aplicabilidad de la técnica en la práctica clínica diaria.
- Determinar la proporción de estudios indeterminados o no concluyentes.
- Determinar la aportación de nueva información diagnóstica de la técnica SPECT-TC en el manejo del paciente: segundos diagnósticos (neoplasias, procesos infecciosos/inflamatorios pulmonares, aneurisma aórtico, patología mediastínica) y complicaciones del TEP (infarto pulmonar, necrosis pulmonar).

3. METODOLOGÍA.

3.1. Tipo de estudio.

Estudio prospectivo observacional descriptivo-transversal.

3.2. Muestra.

Se incluyeron en el estudio, de forma consecutiva, todos los pacientes que acudieron al Servicio de Medicina Nuclear del H.U. Germans Trias i Pujol con la sospecha de TEP agudo que cumplieran los criterios de inclusión y exclusión, des de abril de 2009 a abril de 2011.

3.2.1. Tamaño muestral.

3.2.1.1. Introducción.

El cálculo del tamaño muestral se realiza en función del siguiente objetivo y metodología:

Objetivo: El estudio se diseña con la intención de determinar la eficacia del SPECT-TC de V/P pulmonar en el diagnóstico del TEP, respecto a la técnica diagnóstica de referencia, SPECT de V/P pulmonar.

Variable principal: Se establece como variable principal el área bajo la curva ROC, calculada a partir de la sensibilidad y especificidad de las pruebas realizadas.

Hipótesis: La hipótesis nula corresponde a la hipótesis que se desea rechazar al realizar el siguiente análisis estadístico.

Hipótesis:

PR=Área bajo la curva ROC de la prueba de referencia.

PE=Área bajo la curva ROC de la prueba experimental.

Hipótesis nula: $PE=PR$

Hipótesis alternativa: $PE\neq PR$

3.2.1.2. Criterios para el cálculo del tamaño muestral y estimación del área bajo la curva ROC.

Según la bibliografía disponible en el momento de diseñar el estudio se han utilizado los siguientes rangos de valores como referencia para realizar el cálculo del tamaño muestral:

Para la prueba SPECT de V/P pulmonar el rango de valores oscila entre: 96-99% (0,96-0,99) para la sensibilidad y 91-98% (0,91-0,98) para la especificidad.

Para la prueba CTA la sensibilidad es del 68% (0,68) y la especificidad del 100%(1).

A partir de los datos del estudio del SPECT, se fija como sensibilidad un 97%(0,97) y como especificidad un 100%(1) y, por tanto, se obtiene una área bajo la curva ROC de 0,985.

Para el cálculo del tamaño muestral no se tendrá en cuenta los datos de la prueba CTA, ya que tiene una sensibilidad bastante inferior a la del SPECT de V/P pulmonar y, por tanto, esta última es superior a la prueba CTA.

Se realiza una estimación del área la curva ROC a partir de la sensibilidad y la especificidad. De forma esclarecedora presentamos un ejemplo de esta estimación:

Si suponemos que tenemos una sensibilidad del 98% y una especificidad del 95%, realizamos la estimación de la manera siguiente (Fig. 3-1):

ÁREA BAJO LA CURVA ROC=TRIANGULO 1 + TRIANGULO 2 + CUADRADO 3

$$\text{Área del triángulo 1}=(\text{base}*\text{altura})/2=(0,95*0,02)/2=0,0095$$

$$\text{Área del triángulo 2}=(\text{base}*\text{altura})/2=(0,05*0,98)/2=0,0245$$

$$\text{Área del cuadrado 3}=\text{base}*\text{altura}=0,95*0,98=0,931$$

$$\text{Área bajo la curva ROC}=\mathbf{0,0095+0,0245+0,931=0,965}$$

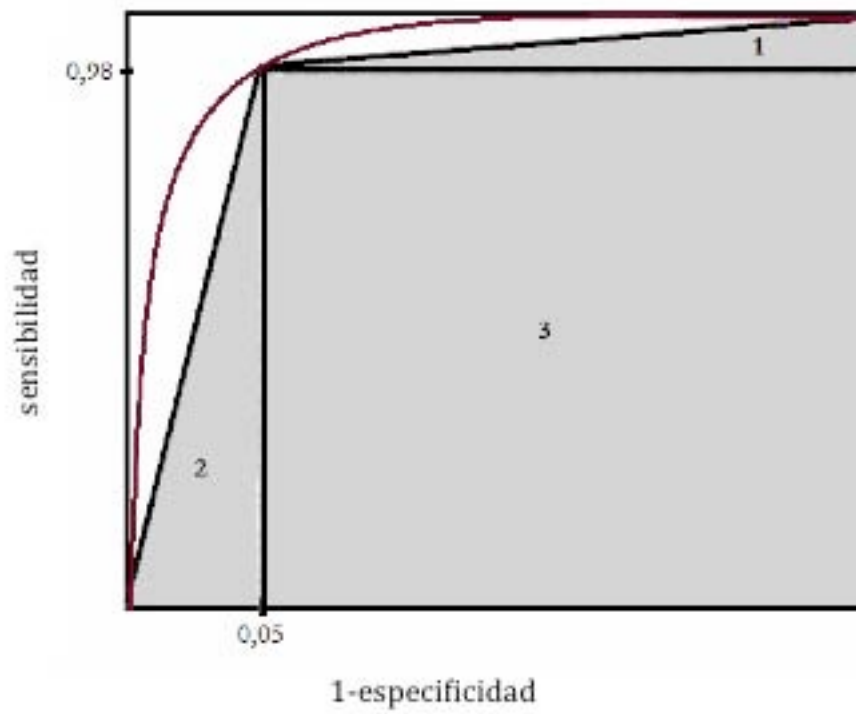


Fig. 3-1. Ejemplo de estimación del área bajo la curva ROC a partir de la sensibilidad y la especificidad.

3.2.1.3. Cálculo del tamaño muestral.

A continuación se muestra el cálculo del tamaño muestral respecto a una sensibilidad del 0,97 y una especificidad del 0,91-0,98, utilizando un área bajo la curva ROC del SPECT-TC de 0,985 (Sensibilidad=0,97, Especificidad=1), (Tabla 3-1).

SPECT SPECT-CT	0,935 0,985	0,94 0,985	0,945 0,985	0,95 0,985	0,955 0,985	0,96 0,985	0,965 0,985	0,97 0,985
Nivel de significación (α)	5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%
Potencia (1- α)	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%
Porcentaje de abandonos (ab)	5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%
N	138	160	189	229	288	379	535	848
N (con abandonos)	146	169	199	242	304	399	564	893

Tabla 3-1. Cálculo del tamaño muestral para una sensibilidad=0,97 y una especificidad=0,91-0,98.

Por tanto, en base a la prevalencia de la enfermedad y a los valores de sensibilidad y especificidad esperados para la SPECT-TC de V/P pulmonar, se decidió reclutar un mínimo de 304 pacientes incluyendo abandonos.

3.2.2. Variables.

Las variables estudiadas han sido:

Variables dependientes:

- Resultado SPECT de V/P pulmonar: 1- Positivo. 2- Negativo. 3- Indeterminado.
- Resultado CTA: 1- Positivo. 2- Negativo. 3- Indeterminado.
- Resultado SPECT-TC de V/P pulmonar: 1- Positivo. 2- Negativo. 3- Indeterminado.

Variables independientes:

TEP:

- Edad.
- Sexo.
- Probabilidad clínica pre-test según la escala de Wells ¹¹: 1- Probabilidad baja. 2- Probabilidad intermedia. 3- Probabilidad alta.
- D-dímero: 1- ≤ 255 , 2- > 255 . El punto de corte para nuestro laboratorio es 255,00 ng/dL.
- TVP: 1- Sí, 2- No. Diagnóstico de TVP en el momento del diagnóstico de la patología tromboembólica mediante eco-doppler.
- Decisión del Comité interdisciplinar a los 3 meses: 1- No TEP. 2- TEP.

Técnica SPECT-TC de V/P pulmonar:

- Ventilación planar: 1- Sí, 2- No
- Ventilación SPECT: 1- Sí, 2- No

Insuficiencia renal: Definida como niveles de creatinina superiores a 2mg/dL en pacientes ≤ 70 años y $> 1,2$ mg/dL en pacientes > 70 años. 1- Sí, 2- No

Metformina: Definida como administración de metformina durante las 48h previas y/o posteriores al estudio SPECT-TC de V/P pulmonar. 1- Sí, 2- No

Alergia al CI: 1- Sí, 2- No

Vía periférica: Definida como posibilidad de canalizar una correcta vía periférica para la administración de CI. 1- Sí, 2- No

Firma el Consentimiento informado para la administración de CI: 1- Sí, 2- No

CTA previo: Definida como estudio CTA de arterias pulmonares en las 48 horas previas al estudio SPECT-TC de V/P pulmonar. 1- Sí, 2- No

Edema agudo de pulmón: 1- Sí, 2- No

Infarto pulmonar: 1- Sí, 2- No

Cáncer de pulmón o progresión neoplásica: 1- Linfangitis carcinomatosa. 2- Metástasis de pulmón.

Infección pulmonar: 1- Infección de vías respiratorias bajas. 2- Neumonía.

3.2.3. Criterios de inclusión.

- Sospecha de TEP agudo, definido como nueva aparición de disnea aguda, dolor torácico o síncope sin causa aparente.
- Probabilidad pre-test de TEP, según la escala de Wells, intermedia o alta.
- Probabilidad pre-test de TEP, según escala de Wells, baja con niveles de dímero-D elevados.

3.2.4. Criterios de exclusión.

- Imposibilidad de realizar el estudio de ventilación pulmonar.
- Imposibilidad de tolerar el decúbito y adquirir el estudio.
- Mujeres embarazadas o en lactancia materna.
- Menores de 18 años.
- Diagnóstico previo de TEP.
- Niveles de dímero-D normales en pacientes con probabilidad pre-test de TEP baja según escala de Wells.

3.3. Protocolos de imagen. Adquisición y procesamiento del SPECT-TC de V/P pulmonar.

El protocolo de adquisición del estudio SPECT-TC de V/P pulmonar fue de forma secuencial iniciándose por el estudio de ventilación, se siguió con el estudio de perfusión y finalmente se realizó la adquisición de la TC con o sin CI dependiendo de la existencia o no de contraindicaciones para la administración del CI. La duración total de un estudio completo fue de 24 minutos, aproximadamente.

3.3.1. Estudio de Ventilación pulmonar.

I. Radiofármaco.

Se administró una dosis de 925 MBq (25 mCi) de aerosol de ^{99m}Tc -DTPA, por vía aérea, mediante el sistema de ventilación Venticis® II.

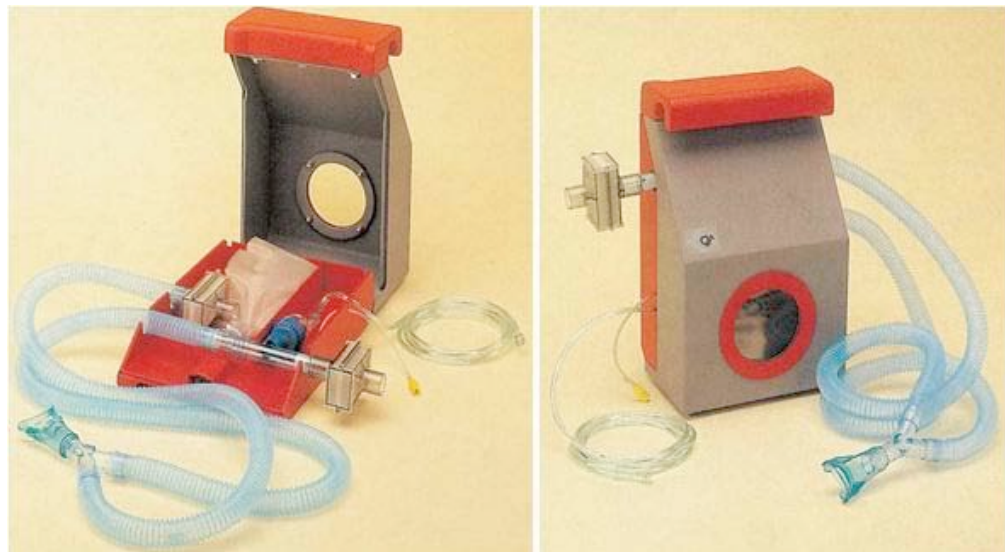


Fig. 3-2. Sistema Venticis® II.

II. Adquisición.

La adquisición del estudio de ventilación con ^{99m}Tc -DTPA aerosol se realizó mediante la técnica SPECT con un colimador de alta resolución y baja energía con las características siguientes: matriz 128^2 , zoom 1, 180° de rotación, 32 imágenes, 15s/imagen.

En el caso de que la ventilación hubiera sido subóptima para realizar un estudio SPECT de Ventilación ($<0,5$ Kcnts/s) se realizó un estudio de ventilación pulmonar planar en seis proyecciones estándares con un colimador de alta resolución y baja energía, con una matriz de 256^2 , a un máximo de 700 Kcnts/s por imagen.

III. Reconstrucción.

La reconstrucción de las imágenes se realizó mediante reconstrucción iterativa (OSEM) con corrección de dispersión y atenuación (4 iteraciones, 4 subsets, 3D Gauss filter FWHM 5 mm).

3.3.2. Estudio de Perfusión pulmonar.

I. Radiofármaco.

Se administró una dosis de 222 MBq (6 mCi) de ^{99m}Tc -MAA, por vía intravenosa, con el paciente en decúbito en la gammacámara.



Fig. 3-3. Administración endovenosa de ^{99m}Tc -MAA en gammacámara.

II. Adquisición.

La adquisición del estudio de perfusión con ^{99m}Tc -MAA endovenoso se realizó mediante la técnica SPECT con un colimador de alta resolución y baja energía (matriz 128^2 , zoom 1, 180° de rotación, 32 imágenes, 12s/imagen).

III. Reconstrucción.

La reconstrucción de las imágenes se realizó mediante reconstrucción iterativa (OSEM) con corrección de dispersión y atenuación (14 iteraciones, 4 subsets).

3.3.3. Estudio TC torácico con y sin CI.

Para establecer la longitud del campo corporal a explorar se realizó un topograma inicial donde se marcó la zona torácica del paciente a estudiar.



Fig. 3-4. Topograma de la región torácica a estudiar.

Posteriormente se realizó la adquisición del estudio de la TC torácica con administración de CI endovenoso (CI hidrosoluble 3mL/s 100mL/300 mg I) (Fig. 3-5) en el caso de que no existieran contraindicaciones para la administración de CI (creatinina <2mg/dL o valores normales en pacientes mayores de 70 años, ausencia de administración de metformina 48 horas previas y posteriores a la exploración, ausencia de alergia al CI, ayuno de 4 horas y la posibilidad de canalizar un vía periférica de un calibre adecuado) y después de la firma del consentimiento informado para la administración del CI por parte del paciente o de su representante.

La adquisición de la TC de tórax fue caudocraneal con un decalaje de 10 segundos entre la administración endovenosa del CI y el disparo de la TC en el caso de que no hubiera contraindicaciones para la administración del CI. Los parámetros de adquisición estándar para la TC fueron 80mAs/110 Kv, 3mm (2*2.5mm), pitch 1,2, tiempo de rotación 0,8 segundos.

La reconstrucción de las imágenes de la TC de tórax se realizó mediante retroproyección filtrada, las características de la reconstrucción de la ventana mediastínica fueron: filtro Kernel B41s medio+, incremento de reconstrucción 1,0 mm. Y de la ventana de pulmón: filtro Kernel B80s muy definido, incremento de reconstrucción 3,0 mm.



Fig. 3-5. Bomba de infusión endovenosa del CI.

La adquisición completa del estudio SPECT-TC de V/P con y sin CI se puede consultar resumida en el diagrama de la fig. 3-6.

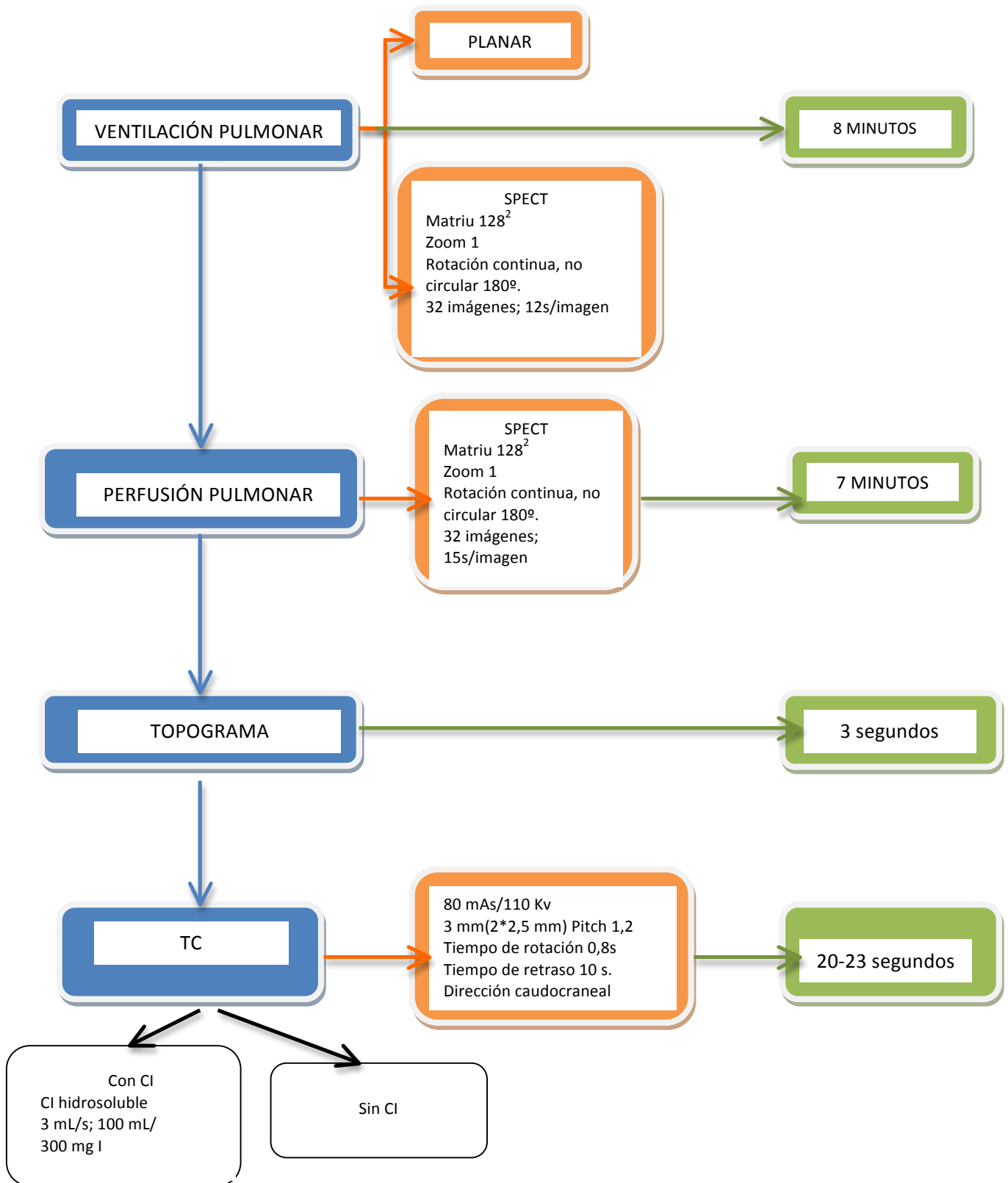


Fig. 3-6. Diagrama del proceso de adquisición de los estudios SPECT-TC de V/P pulmonar con y sin CI.

3.4. Interpretación de los estudios de imagen.

Dos expertos experimentados independientes valoraron los estudios a ciegas, un radiólogo especialista en patología torácica con 20 años de experiencia y un especialista en medicina nuclear con 5 años de experiencia.

Los estudios SPECT de V/P, CTA y SPECT-TC de V/P pulmonar fueron leídos en ocasiones separadas para eliminar sesgos, los períodos entre las lecturas fueron de 15 días como mínimo.

Los especialistas desconocían cualquier información clínica de los pacientes.

3.4.1. Interpretación de los estudios de SPECT de V/P pulmonar.

Los estudios SPECT de V/P pulmonar fueron interpretados según los criterios recomendados por la Asociación Europea de Medicina Nuclear (EANM) ⁷⁴.

SPECT de V/P positivo: presencia de al menos un defecto segmentario o dos defectos subsegmentarios de perfusión de distribución vascular. (Ejemplo Fig. 3-7).

SPECT de V/P negativo:

- Perfusión pulmonar normal con bordes pulmonares conservados.
- Defectos de perfusión concordantes o de discordancia inversa con la ventilación de cualquier morfología, tamaño o distribución.
- Presencia de defectos de V/P discordantes que no presentan un patrón lobar, segmentario o subsegmentario.

SPECT de V/P indeterminado: Alteraciones de V/P no típicos para una enfermedad específica.

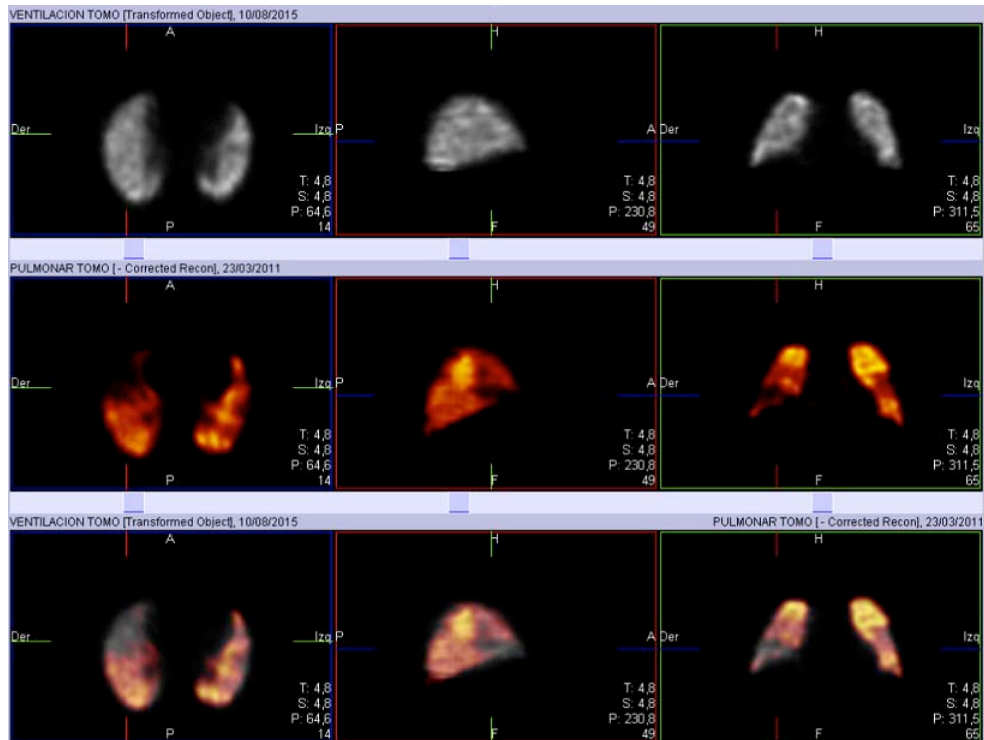


Fig. 3-7. Estudio SPECT de V/P pulmonar positivo para TEP. En la parte superior estudio de ventilación normal. En la línea central estudio de P pulmonar que muestra defectos de perfusión segmentarios y subsegmentarios de distribución vascular. En la línea inferior imágenes de fusión de V/P que muestran las discordancias entre ambos estudios. Las imágenes corresponden a un paciente varón de 45 años, sin alergias medicamentosas conocidas, que consulta por un dolor torácico en hemitórax izquierdo que no mejora con el tratamiento analgésico. En la radiografía de tórax destacan atelectasias bibasales y presenta un valor de dímero-D de 4823 ng/dL. Además la Eco-doppler de EEII confirmó una TVP en la vena poplítea derecha. El paciente recibió tratamiento anticoagulante durante seis meses sin complicaciones durante el seguimiento de 30 meses.

3.4.2. Interpretación de la CTA y de la TC de tórax.

En el caso de que no existieran contraindicaciones para la administración del CI se realizó la lectura de los estudios CTA y se clasificaron a los pacientes en tres grupos: positivos, negativos e indeterminados.

CTA positivo: presencia de defectos de repleción intraluminales de aspecto agudo.

CTA negativo: correcta distribución del CI sin evidencia de defectos de repleción intraluminales de aspecto agudo.

CTA indeterminado: alteración de la distribución del CI intraluminal de dudosa significación. (Ejemplo Fig. 3-8).

3.4.3. Interpretación de los estudios SPECT-TC de V/P pulmonar.

Los estudios de SPECT-TC de V/P se clasificaron en tres grupos según el resultado: positivos, negativos e indeterminados.

SPECT-TC de V/P positivo: presencia de defectos de perfusión de distribución vascular discordantes con la ventilación que no se asocien con patología parenquimatosa o mediastínica que justifiquen el defecto y/o la presencia de defectos de repleción intraluminal de aspecto agudo.

SPECT-TC de V/P negativo:

- Estudios de V/P SPECT normales y ausencia de defectos de repleción intraluminal de aspecto agudo en la CTA.
- Presencia de defectos de perfusión de distribución vascular discordantes con la ventilación que se asocien con patología parenquimatosa o mediastínica en las imágenes del TC que justifiquen el defecto y/o la ausencia de defectos de repleción intraluminal.
- Defectos de perfusión con bordes conservados y ausencia de defectos de repleción intraluminal en la CTA.
- Presencia de defectos de ventilación con perfusión conservada y ausencia de defectos de repleción intraluminal en la CTA.

SPECT-TC de V/P indeterminados: todos los demás.

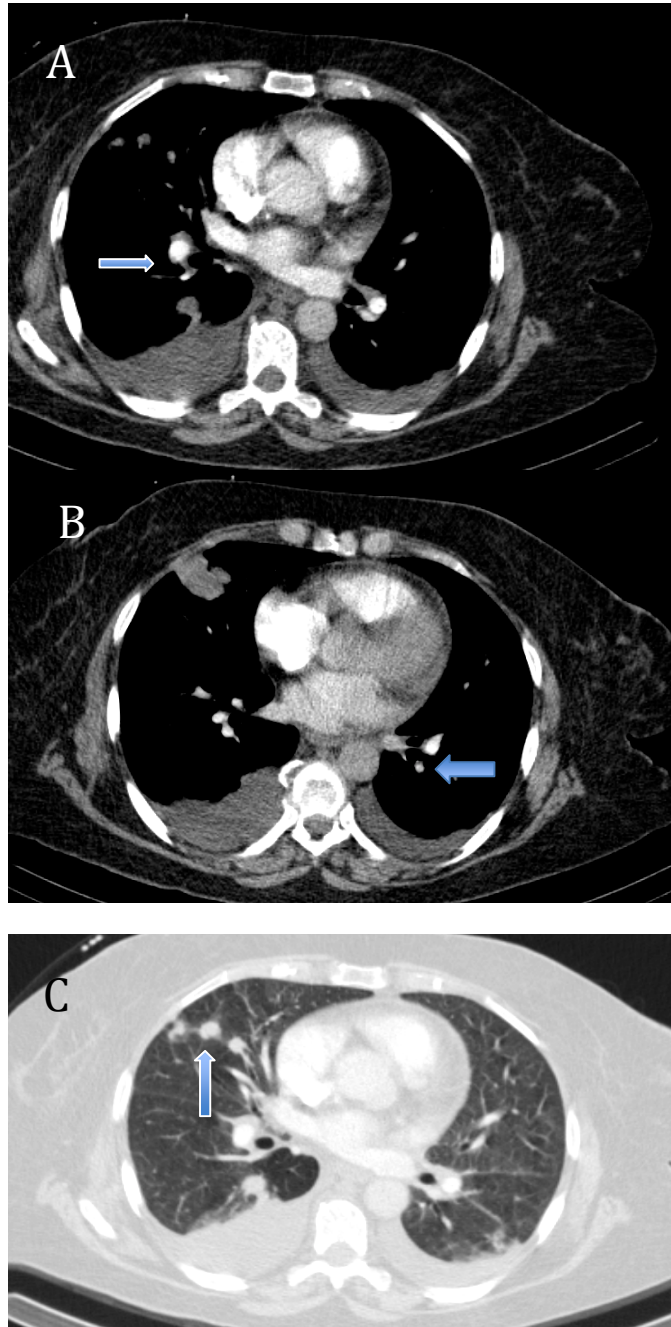


Fig. 3-8. Estudio CTA indeterminado. A. (Flecha), se observa un defecto de repleción pegado a la pared. B. (Flecha), se observa un relleno insuficiente de los vasos distales que podrían ser motivos técnicos, por lo que el estudio no es concluyente. Las imágenes del parénquima pulmonar (C) muestran múltiples nódulos pulmonares compatibles con metástasis. El estudio corresponde a una paciente mujer de 66 años, sin alergias medicamentosas

conocidas, con antecedentes de neoplasia de recto-sigma estadio IV que ingresa por picos febriles, aumento progresivo de la disnea sin otra sintomatología asociada. Finalmente, el estudio SPECT-TC fue informado como negativo para TEP sin que realizara tratamiento anticoagulante, en el seguimiento a los 12 meses no se evidenció patología tromboembólica. Finalmente la paciente fue éxitus por su patología de base.

3.5. Diagnóstico Final. Estándar de referencia.

La confirmación o la exclusión del TEP agudo se realizó a los tres meses para aquellos pacientes que sobrevivieron durante el seguimiento.

El diagnóstico final lo determinó por consenso un grupo independiente constituido por un especialista en medicina interna, un radiólogo especializado en patología torácica y un especialista en medicina nuclear que usaron toda la información accesible en la historia clínica del paciente que incluía los registros electrocardiográficos, niveles de dímero-D, gasometrías arteriales, exploración física, eco-doppler de extremidades inferiores, otros estudios de imagen (RM, ecocardiografía o CTA realizado en otro departamento), así como el seguimiento clínico durante tres meses.

Los pacientes que fallecieron de forma previa al seguimiento de los tres meses fueron incluidos sólo en el caso que se pudiera determinar la causa de la muerte.

3.6. Dosimetría.

Para conocer la radiación recibida por el paciente durante la exploración SPECT-TC de V/P pulmonar realizamos los cálculos de la dosimetría recibida para cada uno de los radiofármacos administrados, ^{99m}Tc -DTPA en aerosol y ^{99m}Tc -MAA endovenoso a dosis estándar y el cálculo teórico de la dosimetría para el topograma y la TC en nuestro equipamiento.

3.6.1. Estimación de la dosis recibida por un paciente tras la administración de ^{99m}Tc -DTPA en aerosol y ^{99m}Tc -MAA endovenoso.

I. Introducción.

Aerosoles marcados con ^{99m}Tc (eliminación pulmonar rápida).

En el caso de inhalación de aerosoles de partículas con un diámetro inferior a 2-3 μm , la deposición se realiza principalmente en los alveolos. En el caso del DTPA el tiempo de retención es bajo ya que se trata de una molécula fácilmente soluble.

El semiperíodo biológico en los pulmones para el DTPA es de 60-80 minutos en pacientes estándar no fumadores y para pacientes fumadores y/o broncópatas este período es inferior. Para esta estimación dosimétrica se ha utilizado un valor de 60 minutos, tal como se realiza en la publicación 80 de la Comisión Internacional de Protección Radiológica (CIPR).

Macroagregados de albúmina marcados con ^{99m}Tc

En el caso de la administración intravenosa de agregados de albúmina humana como diámetros típicos de 50 μm , éstos quedan inmediatamente

atrapados en las arteriolas y capilares pulmonares. Según el modelo de la CIPR, el semiperíodo biológico en los pulmones es de 60 minutos (fracción 0,85) y de 3 días (fracción 0,15).

II. Metodología.

Las dosis de radiofármaco administradas han sido de 925 MBq (25 mCi) de aerosol de ^{99m}Tc -DTPA, por vía aérea, y de 222 MBq (6 mCi) de ^{99m}Tc -MAA por vía intravenosa.

Para el cálculo de la estimación dosimétrica se han utilizado los modelos detallados por la CIPR en sus publicaciones 53 y 80.

III. Resultados.

En el caso de la administración de ^{99m}Tc -DTPA aerosol, para un paciente adulto, los órganos que reciben una mayor dosis por unidad de actividad administrada son la pared de la vejiga ($4,7\text{E}-02$ mGy/MBq) y los pulmones ($1,7\text{E}-02$ mGy/MBq). El factor de dosis efectiva utilizando los factores de ponderación de la publicación 60 de la CIPR, es de $6,1\text{E}-02$ mGy/MBq.

En el caso de la administración de ^{99m}Tc -MAA, para un paciente adulto, los órganos que reciben una mayor dosis por unidad de actividad administrada son el hígado ($1,6\text{E}-02$ mGy/MBq) y los pulmones ($6,6\text{E}-02$ mGy/MBq). El factor de dosis efectiva utilizando los factores de ponderación de la publicación 60 de la CIPR, es de $1,1\text{E}-02$ mGy/MBq.

En la Tabla 3-5, se pueden observar las dosis que reciben los órganos de un paciente estándar y la dosis efectiva asociada para cada fármaco.

Radiofármaco	Aerosol DTPA	MAA
Órgano	Dosis (mGy)	
Glándulas Suprarrenales	1,94	1,51
Vejiga	43,48	1,93
Superficies Óseas	1,76	1,13
Cerebro	--	0,20
Mama	1,76	1,11
Vesícula Biliar	--	1,24
Estómago	1,57	0,82
Intestino Delgado	1,94	0,44
Colon	2,27	0,42
Intestino Grueso Sup.	1,76	0,49
Intestino Grueso Inf.	2,96	0,36
Corazón	--	2,13
Riñones	3,79	0,82
Hígado	1,76	3,55
Pulmones	15,73	14,65
Músculo	--	0,62
Esófago	--	1,35
Ovarios	3,05	0,40
Páncreas	1,94	1,24
Médula Ósea Roja	2,50	0,71
Piel	--	0,33
Bazo	1,76	0,91

Testículos	1,94	0,24
Tiroides	0,92	0,56
Útero	5,46	0,49
Timo	--	1,35
Otros Órganos	1,67	0,62
Dosis Efectiva (mSv): (ICRP 60)	5,64	2,44

Tabla 3-2. Dosis por órganos y dosis efectiva asociada de la administración de ^{99m}Tc -DTPA aerosol y de ^{99m}Tc -MAA endovenoso.

3.6.2. Estimación de la dosis recibida por un paciente tras la adquisición de un TC en el estudio SPECT-TC de V/P pulmonar.

I. Introducción.

Los cálculos dosimétricos se realizaron para el equipo TC con las siguientes especificaciones técnicas:

COMPONENTES DEL EQUIPO	DATOS TÉCNICOS DEL EQUIPO
Generador	Fabricante: SIEMENS Modelo: SOMATOM EMOTION DUO Nº de serie: 38317
Tubo	Fabricante: SIEMENS Modelo: DURA 352 MV Nº de serie: 100625000

Tabla 3-3. Características del equipo de detección TC.

II. Metodología.

La estimación de la dosis se realizó a partir de los datos de las condiciones de adquisición de la exploración TC (Tabla 3-7), los datos obtenidos en el control de calidad del equipo y de la aplicación para la estimación de dosis Ctdosimetry v.1.0.4, desarrollada por ImPACT-Departamento de Física Médica del Hospital St. George (Londres, UK) basándose en las tablas dosimétricas de la publicación NRPB-SR250. Esta aplicación se basa en técnicas de simulación de Monte-Carlo y en recomendaciones de las publicaciones nº 34(1982) y nº 103 (2007) de la CIPR.

TIPO DE EXPLORACIÓN	Modo	Tensión (Kv)	Carga (mAs)	Longitud Exploración (mm)	Colimación (mm)	Pitch
Topograma inicial	Topograma	110	36	256	2(1*2)	1
TC pulmonar	Axial	110	86	280	3(1,5*2)	1

Tabla 3-4. Condiciones de la exploración TC.

III. Resultados.

La dosis efectiva obtenida para el Topograma inicial fue de 1,2 mSv y 3,2 mSv para la TC pulmonar, por lo que la dosis total del estudio fue de 4,4 mSv.

TIPO EXPLORACIÓN	Dosis efectiva (mSv)
Topograma inicial	1,2
TC pulmonar	3,2
TOTAL	4,4

Tabla 3-5. Estimación de la dosis para la exploración TC.

3.7. Análisis Estadístico.

I. Análisis descriptivo de las variables.

Se ha realizado el análisis descriptivo de las variables cuantitativas y cualitativas.

Los estadísticos descriptivos utilizados son:

- Variables cuantitativas: media y desviación estándar.
- Variables cualitativas: tablas de frecuencias absolutas y relativas.

II. Análisis bivariado.

Se ha realizado el análisis bivariado respecto a la administración o no de CI de los pacientes con sospecha de TEP agudo.

En el caso de comparar los grupos según la administración de CI para una variable cuantitativa, se ha realizado la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis para comparar medianas.

En el caso de analizar la relación entre una variable cualitativa y tener CI o no, se ha realizado la prueba Chi-cuadrado o LR-test según conveniencia.

III. Estudio de validez de pruebas diagnósticas.

De acuerdo con el estándar de referencia se han calculado los índices de sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo para el SPECT-TC de V/P pulmonar.

Se ha determinado el área bajo la curva ROC (AUC) como índice para medir la exactitud global de la prueba.

Para la comparación de las diferentes pruebas se realiza un contraste de las AUC de cada una de las pruebas, en los pacientes que hayan realizado las tres pruebas.

Para todas las pruebas de hipótesis se ha utilizado el nivel de significación de 0.05.

El análisis de los datos se ha realizado mediante el software SAS, v9.3, SAS Institute Inc., NC, USA.

3.8. Aspectos éticos.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del H.U. Germans Trias i Pujol de Badalona (BCN, España), (Número de la aprobación del proyecto EO-09-081).

Se obtuvo el consentimiento informado para la inclusión al estudio de todos los pacientes y el consentimiento informado específico para la administración del CI en aquellos casos en que el estudio TC se realizó con la administración endovenosa de CI.

El protocolo de estudio cumplió con la guías de la Declaración de Helsinki para la experimentación con humanos.

4. RESULTADOS.

4.1. Resultados de la población global.

Durante el período de reclutamiento de dos años (abril de 2009- abril 2011), se reclutaron un total de 380 pacientes de forma consecutiva que cumplieran con los criterios de inclusión en el estudio.

De los 380 pacientes se excluyeron 9 pacientes, 6 de ellos por imposibilidad de realizar el estudio de ventilación debido a problemas respiratorios severos que impedían una correcta administración del aerosol marcado con ^{99m}Tc o por imposibilidad de seguir las órdenes de la enfermería para poder realizar una técnica de administración correcta. En 3 casos, los pacientes no toleraban el decúbito debido a un importante distrés respiratorio que obligó a realizar la detección en sedestación. De este modo, la factibilidad de la técnica en la práctica clínica diaria fue del 97,63%.

En 57 casos no se obtuvo el seguimiento clínico de al menos tres meses, por lo que el total de pacientes incluidos para el análisis estadístico fue de 314 pacientes. Las características de los pacientes se describen en la tabla 4-1. La edad media de la población fue de 68,39 años, 169 (53,82%) fueron varones. Los pacientes fueron clasificados como probabilidad baja según la escala de Wells en 33,12% de los casos, intermedia en 61,15% de los casos y probabilidad alta en el resto (5,73%).

Hasta un 46,82% (147/314) de los pacientes presentaban contraindicaciones para la administración de CI siendo la causa más frecuente la insuficiencia renal (IR) (26,75%), seguido del tratamiento con metformina (10,19%), como es referido en la tabla 4-1.

N=314	
Edad ¹	68,39 (14,65)
Sexo ²	
Varón	169 (53,82%)
Mujer	145 (46,18%)
Escala de Wells	
Probabilidad baja	104 (33,12%)
Probabilidad Intermedia	192 (61,15%)
Probabilidad Alta	18 (5,73%)
Insuficiencia Renal	84 (26,75%)
Metformina	
No	282 (89,81%)
Sí	32 (10,19%)
Alergia al Contraste Yodado	
No	282 (89,81%)
Sí	4(1,27%)
No vía periférica	6 (1,91%)
No firma el consentimiento Informado para CI	9 (2,87%)
Angio-TC previo	12 (3,82%)

¹Variable continua: media (desviación estándar)

²Variable categórica: frecuencia (porcentaje)

Tabla 4-1. Análisis estadístico descriptivo univariante.

El tiempo medio de seguimiento fue de 18,5 meses (rango 4-42 meses). 53 pacientes fallecieron antes de los 3 meses de seguimiento (tiempo de seguimiento medio: 1,4 meses, rango (0-3 meses)) y fueron incluidos en el estudio ya que se conocía la causa de la muerte. En base a nuestro estándar de referencia el TEP fue confirmado en 70 pacientes (22,29%).

La tasa de estudios indeterminados fue de 3,18% (10/314) para el grupo de SPECT de V/P pulmonar y de 2,23% (7/314) para el estudio SPECT-TC, siendo la diferencia entre ambos grupos estadísticamente significativa (Tabla 4-2). Se obtuvo una menor tasa de estudios indeterminados en el grupo SPECT-TC de V/P pulmonar (LRT=19,92, p-valor<,0001).

Estadística	DF	Valor	Prob
Likelihood Ratio Chi-Square	1	19,9505	<,0001

Tabla 4-2. Prueba de contraste para los estudios indeterminados.

Se analizó si existían diferencias estadísticamente significativas entre los estudios indeterminados respecto a la administración o no de CI, sin que se observaran diferencias estadísticamente significativas (p-valor=0,7053).

El análisis bivalente respecto la administración de CI o no, mostró diferencias estadísticamente significativas para la edad y los estudios de ventilación planares. La población era de mayor edad en el grupo sin CI (X2-Kruskall-Wallis statistic=30,65; p-valor<,0001) y existían un mayor número de estudios planares en el grupo sin CI (X2=4,63; p-valor<0,0313). No se observaron diferencias estadísticamente significativas para el sexo, presencia de TVP o la escala de Wells.

4.2. Análisis de la exactitud diagnóstica.

Para el estudio de la exactitud diagnóstica, se calculó la sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y los test de comparación para cada técnica estratificado respecto a la administración de CI y a los estudios de ventilación planar. Los valores de sensibilidad y especificidad por grupos se encuentran descritos en la Tabla 4-3.

	Sensibilidad	Especificidad
Global		
V/P SPECT	0,919(0,84, 0,98)	0,924 (0,89, 0,96)
V/P SPECT-TC	0,955 (0,91, 1,00)	0,971 (0,95, 0,99)
CTA	0,800 (0,68, 0,92)	0,992 (0,98, 1,00)
Global con seguimiento >3meses		
V/P SPECT	0,902(0,82, 0,98)	0,947 (0,92, 0,98)
V/P SPECT-TC	0,951 (0,89, 1,00)	0,971 (0,95, 0,99)
CTA	0,795 (0,67, 0,92)	0,989 (0,97, 1,00)
Con administración de CI		
V/P SPECT	0,907 (0,82, 0,99)	0,898 (0,84, 0,95)
V/P SPECT-TC	0,977 (0,93, 1,00)	0,966 (0,93, 1,00)
CTA	0,800 (0,68, 0,92)	0,992 (0,98, 1,00)

Sin administración de CI		
V/P SPECT	0,913 (0,80, 1,00)	0,950 (0,91, 0,99)
V/P SPECT-TC	0,913 (0,80, 1,00)	0,975 (0,95, 1,00)
V Planar		
V/P SPECT	0,900 (0,71, 1,00)	1,00
V/P SPECT-TC	0,900 (0,71, 1,00)	1,00
CTA	0,833 (0,54, 1,00)	1,00
NO V Planar		
V/P SPECT	0,911 (0,84, 0,99)	0,916 (0,88, 0,95)
V/P SPECT-TC	0,965 (0,92, 1,00)	0,967 (0,94, 0,99)
CTA	0,795 (0,67, 0,92)	0,991 (0,97, 1,00)

Tabla 4-3. Sensibilidad, especificidad e intervalo de confianza del 95% para todas las técnicas y en todos los grupos estudiados.

Recordamos que para el cálculo de la sensibilidad y especificidad no se incluyeron los estudios de imagen diagnóstica SPECT de V/P pulmonar, CTA o SPECT-TC de V/P pulmonar indeterminados.

En el grupo de la **muestra global** los valores para la sensibilidad, especificidad, VPN y VPP fueron los descritos en la tabla 4-4.

Global	Sensibilidad	Especificidad	VPN	VPP
V/P SPECT n=304	0,919(0,84, 0,98)	0,924(0,89, 0,96)	0,973(0,95, 0,99)	0,769(0,68, 0,86)
CTA n=162	0,800(0,68, 0,92)	0,992(0,98, 1,00)	0,928(0,88, 0,97)	0,973(0,92, 1,00)
V/P SPECT-CT n=307	0,955(0,91, 1,00)	0,971(0,95, 0,99)	0,987(0,97, 1,00)	0,901(0,83, 0,97)

Tabla 4-4. Sensibilidad, especificidad, VPN, VPP e intervalo de confianza del 95% para todas las técnicas en la muestra global.

Se compararon las pruebas en aquellos pacientes de la población global que habían realizado las tres técnicas, un total de 167 pacientes, de éstos 11 fueron clasificados como indeterminados, por lo que el estudio comparativo se realizó finalmente en 156 pacientes.

Como podemos observar en la Fig.4-1 de la comparación de las curvas ROC y en la Tabla 4-5 de la estimación contrastada de las curvas ROC para las tres pruebas en la muestra global, respectivamente, el SPECT-TC presenta una mayor exactitud diagnóstica, estadísticamente significativa respecto al SPECT de V/P pulmonar y a la CTA, sin que se observen diferencias estadísticamente significativas entre el SPECT de V/P y la CTA.

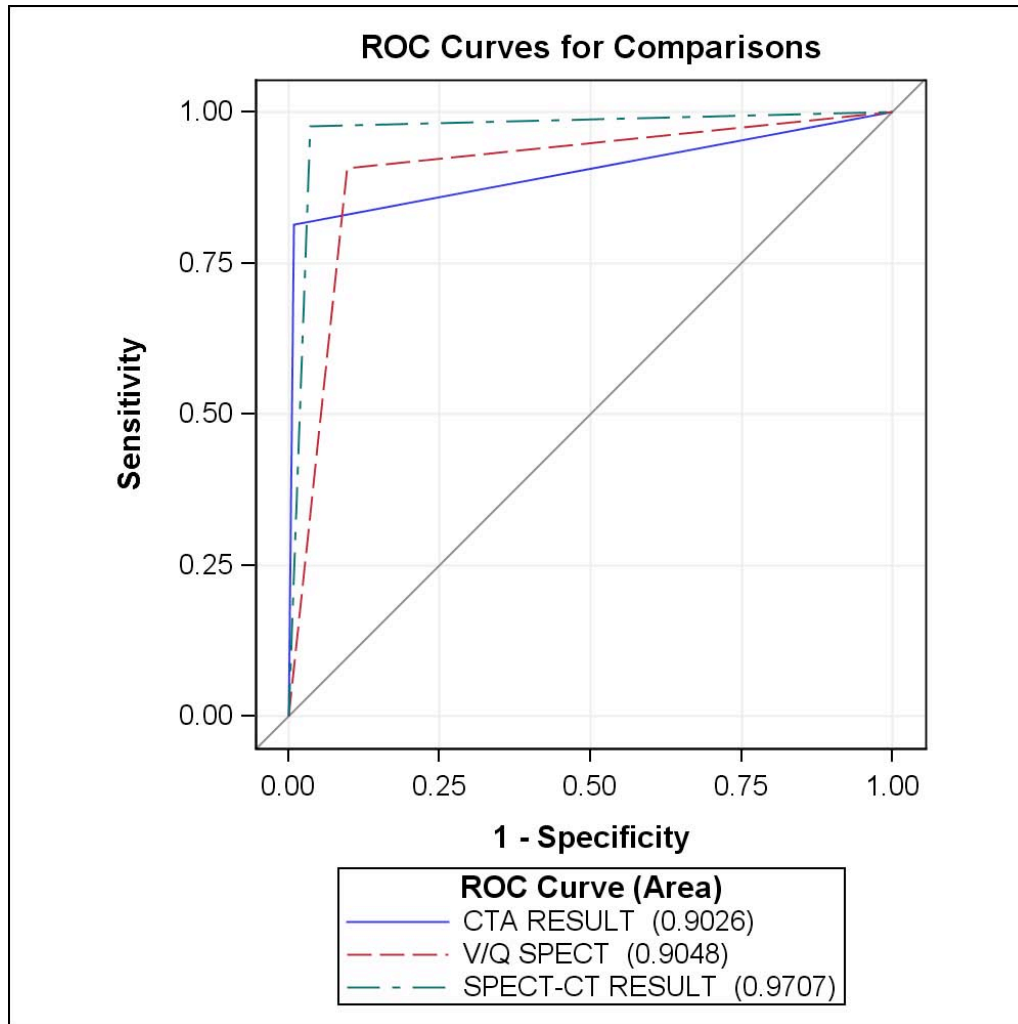


Fig. 4-1. Gráfico de las curvas ROC para las tres pruebas en la muestra global.

ROC Contrast Estimation and Testing Results by Row						
Contrast	Estimate	Standard Error	95% Wald Confidence Limits		Chi-Square	Pr > ChiSq
V/Q SPECT - CTA RESULT	0,00	0,04	-0,08	0,08	0,00	0,95
SPECT-CT RESULT - CTA RESULT	0,07	0,03	0,01	0,13	5,34	0,02
SPECT-CT RESULT - V/Q SPECT	0,07	0,02	0,02	0,11	7,81	0,01

Tabla. 4-5. Comparación de las AUC de las curvas ROC para la muestra global.

Se realizaron los mismos cálculos descartando a los pacientes con un seguimiento menor o igual a tres meses para observar si existían diferencias con los resultados de la población global debido a un sesgo en la selección de pacientes. En este grupo con **seguimiento superior a los tres meses** los valores de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN se encuentran descritos en la tabla 4-6.

Global >3 meses	Sensibilidad	Especificidad	VPN	VPP
V/P SPECT n=268	0,902(0,82, 0,98)	0,947(0,92, 0,98)	0,970(0,95, 0,99)	0,833(0,74, 0,92)
CTA n=134	0,795(0,67, 0,92)	0,989(0,97, 1,00)	0,923(0,87, 0,97)	0,969(0,91, 1,00)
V/P SPECT-CT n=271	0,951(0,89, 1,00)	0,971(0,95, 0,99)	0,986(0,97, 1,00)	0,906(0,83, 0,98)

Tabla 4-6. Sensibilidad, especificidad, VPN, VPP e intervalo de confianza del 95% para todas las técnicas en la muestra global con seguimiento superior a 3 meses.

De forma análoga, se compararon las pruebas en aquellos pacientes de la población global con seguimiento superior a tres meses que habían realizado las tres técnicas, un total de 135 pacientes.

Como podemos observar en la Fig.4-2 de la comparación de las curvas ROC y en la Tabla 4-7 de la estimación contrastada de las curvas ROC, el SPECT-TC de V/P pulmonar presenta resultados superiores estadísticamente significativos al SPECT de V/P pulmonar y a la CTA, sin que se observen diferencias estadísticamente significativas entre el SPECT de V/P y la CTA.

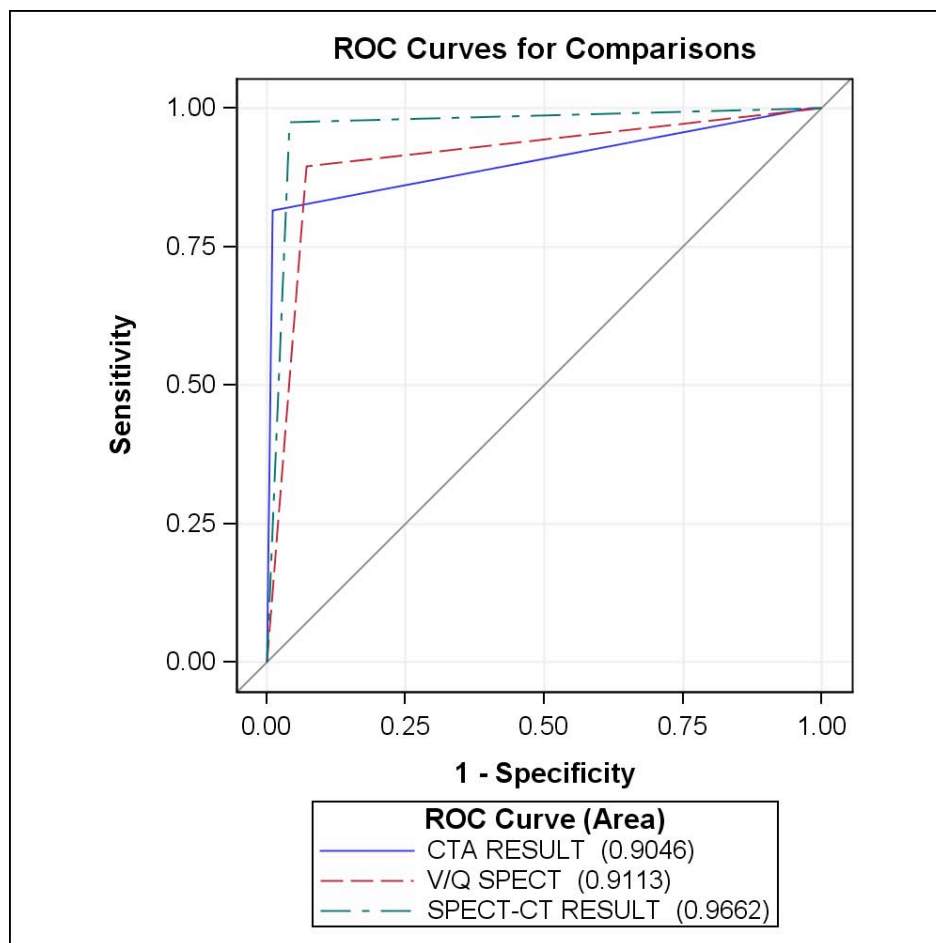


Fig. 4-2. Gráfico de las curvas ROC para las tres pruebas en la muestra global con seguimiento superior a los 3 meses.

ROC Contrast Estimation and Testing Results by Row						
Contrast	Estimate	Standard Error	95% Wald Confidence Limits		Chi-Square	Pr > ChiSq
V/Q SPECT - CTA RESULT	0,01	0,04	-0,07	0,09	0,03	0,87
SPECT-CT RESULT - CTA RESULT	0,06	0,03	0,00	0,12	4,03	0,04
SPECT-CT RESULT - V/Q SPECT	0,05	0,03	0,01	0,10	4,84	0,03

Tabla. 4-7. Comparación de las AUC de las curvas ROC para la muestra global con seguimiento superior a los 3 meses.

Debido a que se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo con CI y sin CI respecto a los estudios de V planares, con una mayor proporción de estudios de V planares en el grupo sin CI se decidió realizar los cálculos de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN, así como el estudio comparativo entre las tres técnicas estratificado por el estudio de V planar. Los valores fueron para el **grupo con V planar** se describen en la tabla 4-8.

V planar	Sensibilidad	Especificidad	VPN	VPP
V/P SPECT n=35	0,900(0,71, 1,00)	1,00	0,962(0,89, 1,00)	1,00
CTA n=14	0,833(0,54, 1,00)	1,00	0,889(0,68, 1,00)	1,00
V/P SPECT-CT n=35	0,900(0,71, 1,00)	1,00	0,962(0,89, 1,00)	1,00

Tabla 4-8. Sensibilidad, especificidad, VPN, VPP e intervalo de confianza del 95% para todas las técnicas en la muestra de los pacientes con V planar.

Los valores en el grupo sin estudio de V planar fueron (tabla 4-9):

No V planar	Sensibilidad	Especificidad	VPN	VPP
V/P SPECT n=269	0,911(0,84, 0,99)	0,916(0,88, 0,95)	0,975(0,95, 0,99)	0,739(0,64, 0,84)
CTA n=148	0,795(0,67, 0,92)	0,991(0,97, 1,00)	0,931(0,88, 0,98)	0,969(0,91, 1,00)
V/P SPECT-CT n=272	0,965(0,92, 1,00)	0,967(0,94, 0,99)	0,991(0,98, 1,00)	0,887(0,81, 0,97)

Tabla 4-9. Sensibilidad, especificidad, VPN, VPP e intervalo de confianza del 95% para todas las técnicas en la muestra de los pacientes sin V planar.

En el grupo con estudio de V planar sólo existían 13 pacientes que tuvieran las tres pruebas por lo que el tamaño muestral era insuficiente para hacer los cálculos de comparación. En el caso del grupo que no tenía estudio de V planar, se compararon los pacientes que habían realizado las tres técnicas, un total de 153 pacientes y se sigue confirmando que el SPECT-TC tiene mejores resultados, estadísticamente significativos, respecto a la CTA y el SPECT de V/P sin que existan diferencias estadísticamente significativas entre el SPECT de V/P pulmonar y la CTA (Tabla 4-10 y Fig. 4-3).

ROC Contrast Estimation and Testing Results by Row						
Contrast	Estimate	Standard Error	95% Wald		Chi-Square	Pr > ChiSq
			Confidence Limits			
V/Q SPECT - CTA RESULT	0,01	0,04	-0,08	0,09	0,01	0,91
SPECT-CT RESULT - CTA RESULT	0,08	0,03	0,01	0,14	5,59	0,02
SPECT-CT RESULT - V/Q SPECT	0,07	0,03	0,02	0,12	7,72	0,01

Tabla. 4-10. Comparación de las AUC de las curvas ROC para la muestra de los pacientes sin estudio de V planar.

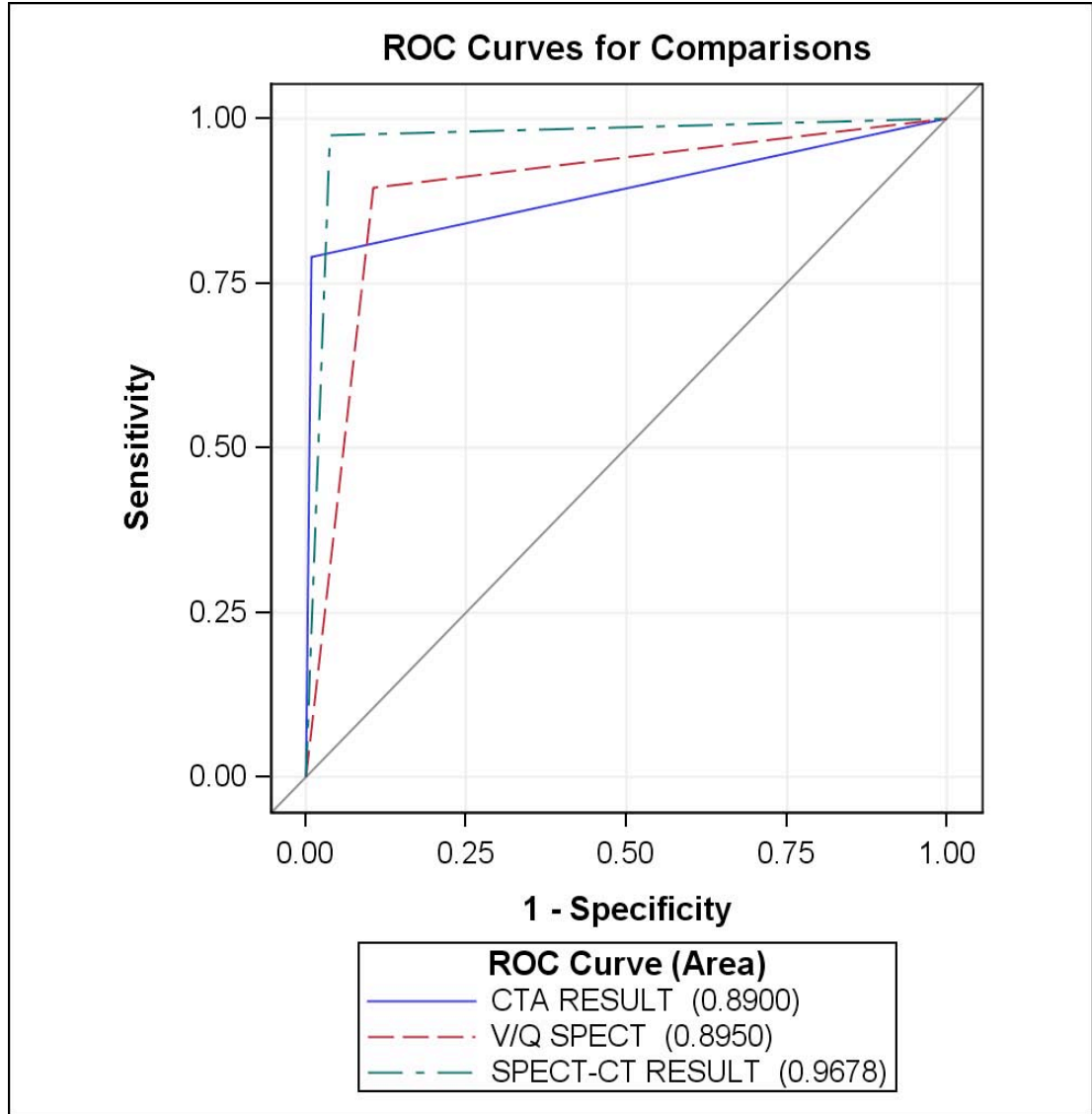


Fig. 4-3. Gráfico de las curvas ROC para las tres pruebas en la muestra de los pacientes sin estudio de V planar.

Se realizaron los mismos cálculos estratificados según la administración o no de CI. Los resultados en **el grupo con CI** fueron (tabla 4-11):

Con CI	Sensibilidad	Especificidad	VPN	VPP
V/P SPECT n=161	0,907(0,82, 0,99)	0,898(0,84, 0,95)	0,964(0,93, 0,99)	0,765(0,65, 0,88)
CTA n=162	0,800(0,68, 0,92)	0,992(0,98, 1,00)	0,928(0,88, 0,97)	0,973(0,92, 1,00)
V/P SPECT-CT n=163	0,977(0,93, 1,00)	0,966(0,93, 1,00)	0,991(0,97, 1,00)	0,915(0,84, 0,99)

Tabla 4-11. Sensibilidad, especificidad, VPN, VPP e intervalo de confianza del 95% para todas las técnicas en la muestra de los pacientes con CI.

Se compararon las pruebas en aquellos pacientes de la muestra con CI que habían realizado las tres técnicas, un total de 167 pacientes, de estos 11 fueron clasificados como indeterminados, por lo que el estudio comparativo se realizó finalmente en 156 pacientes.

Como podemos observar en la Fig.4-4 de la comparación de las curvas ROC y en la Tabla 4-12 de la estimación contrastada de las curvas ROC, el SPECT-TC presenta una mayor exactitud diagnóstica estadísticamente significativa respecto al SPECT de V/P pulmonar y a la CTA, sin que se observen diferencias estadísticamente significativas entre el SPECT de V/P y la CTA.

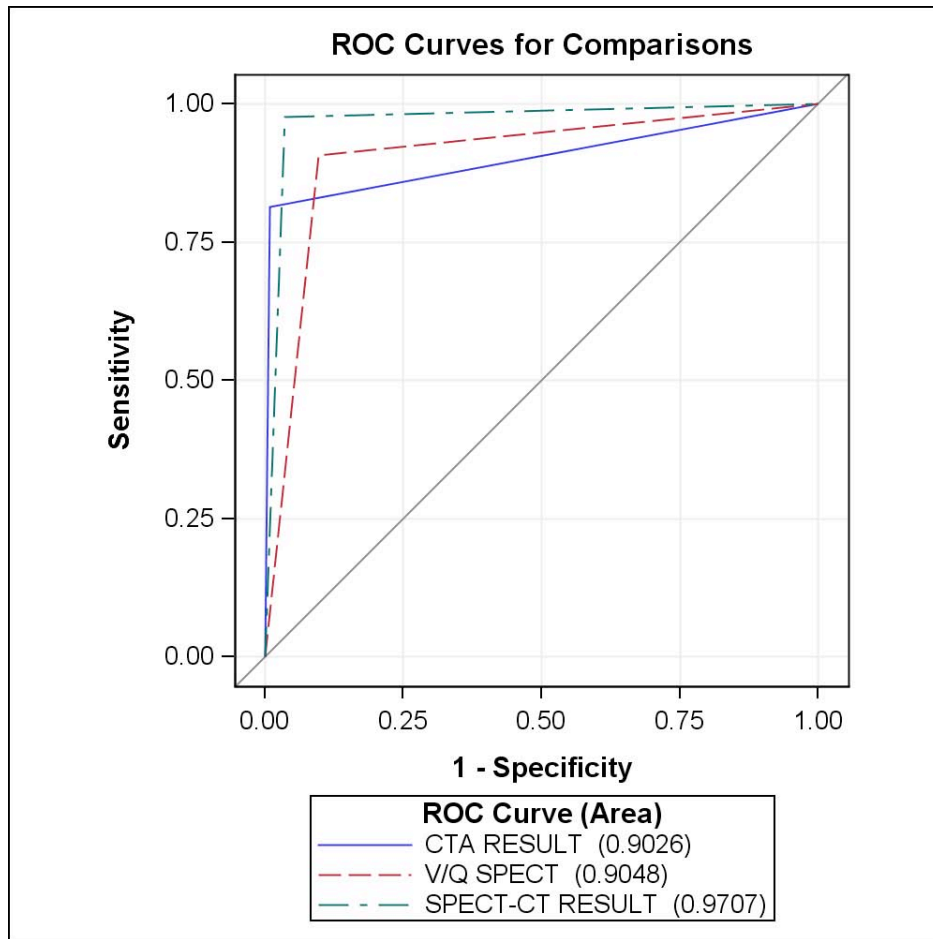


Fig. 4-4. Gráfico de las curvas ROC para las tres pruebas en la muestra de los pacientes con CI.

ROC Contrast Estimation and Testing Results by Row						
Contrast	Estimate	Standard Error	95% Wald Confidence Limits		Chi-Square	Pr > ChiSq
			Lower	Upper		
V/Q SPECT - CTA RESULT	0,00	0,04	-0,08	0,08	0,00	0,95
SPECT-CT RESULT - CTA RESULT	0,07	0,03	0,01	0,13	5,34	0,02
SPECT-CT RESULT - V/Q SPECT	0,07	0,02	0,02	0,11	7,81	0,01

Tabla 4-12. Comparación de las AUC de las curvas ROC para la muestra de los pacientes con CI.

Los valores de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN para el **grupo de pacientes sin CI** fueron (tabla 4-13):

Sin CI	Sensibilidad	Especificidad	VPN	VPP
V/P SPECT n=143	0,913(0,80, 1,00)	0,950(0,91, 0,99)	0,983(0,96, 1,00)	0,778(0,62, 0,93)
V/P SPECT-CT n=144	0,913(0,80, 1,00)	0,975(0,95, 1,00)	0,983(0,96, 1,00)	0,875(0,74, 1,00)

Tabla 4-13. Sensibilidad, especificidad, VPN, VPP e intervalo de confianza del 95% para todas las técnicas en la muestra de los pacientes sin CI.

Se compararon las pruebas en aquellos pacientes de la población sin CI que habían realizado las dos técnicas, un total de 147 pacientes, de estos 5 fueron clasificados como indeterminados, por lo que el estudio comparativo se realizó finalmente en 142 pacientes, sin que se observaran diferencias significativas entre ambas técnicas ($p > 0.05$), (Fig. 4-5 y Tabla 4-14).

ROC Contrast Estimation and Testing Results by Row						
Contrast	Estimate	Standard Error	95% Wald Confidence Limits		Chi-Square	Pr > ChiSq
SPECT-CT RESULT - V/Q SPECT	0,01	0,01	-0,003	0,02	2,02	0,16

Tabla 4-14. Comparación de las AUC de las curvas ROC para la muestra de los pacientes sin CI.

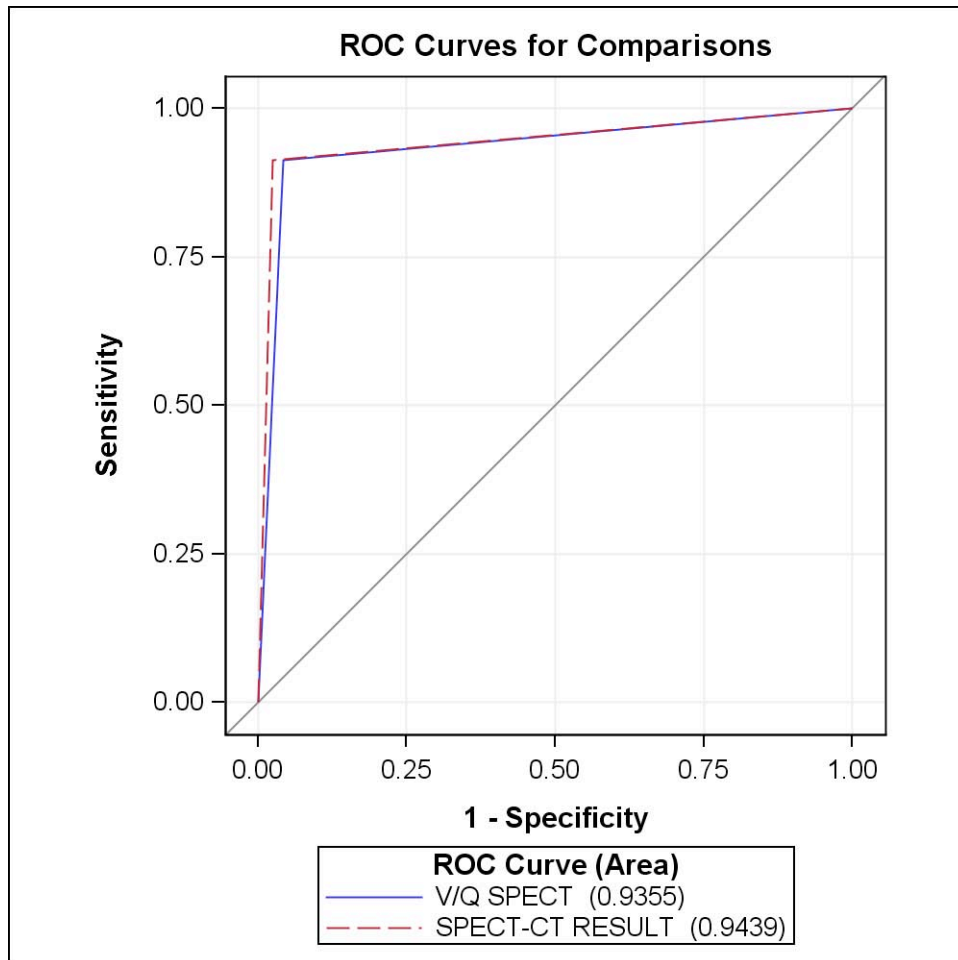


Fig. 4-5. Gráfico de las curvas ROC para las tres pruebas para la muestra de los pacientes sin CI.

Finalmente dentro del grupo de pacientes sin estudio de V planar se realizó el estudio de sensibilidad y especificidad, así como el estudio comparativo de las tres técnicas estratificado por la administración de CI.

Los valores de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN para **el grupo sin V planar y con CI** fueron (tabla 4-15):

No V planar y con CI	Sensibilidad	Especificidad	VPN	VPP
V/P SPECT n=148	0,809(0,69, 0,93)	0,891(0,83, 0,95)	0,961(0,92, 0,99)	0,739(0,61, 0,87)
CTA n=148	0,795(0,67, 0,92)	0,991(0,97, 1,00)	0,931(0,88, 0,98)	0,969(0,91, 1,00)
V/P SPECT-CT n=150	0,974(0,92, 1,00)	0,964(0,93, 0,97)	0,991(0,97, 1,00)	0,905(0,82, 0,99)

Tabla 4-15. Sensibilidad, especificidad, VPN, VPP e intervalo de confianza del 95% para todas las técnicas en la muestra de los pacientes sin V planar y con CI.

En el caso del **grupo de pacientes sin V planar y sin CI** los resultados fueron (tabla 4-16):

No V planar y sin CI	Sensibilidad	Especificidad	VPN	VPP
V/P SPECT n=121	0,944(0,84, 1,00)	0,942(0,90, 0,99)	0,989(0,97, 1,00)	0,739(0,56, 0,92)
V/P SPECT-CT n=122	0,944(0,84, 1,00)	0,971(0,94, 1,00)	0,990(0,97, 1,00)	0,850(0,69, 1,00)

Tabla 4-16. Sensibilidad, especificidad, VPN, VPP e intervalo de confianza del 95% para todas las técnicas en la muestra de los pacientes sin V planar y sin CI.

Se realizó el test comparativo entre los pacientes que habían realizado las dos pruebas, dentro del grupo de pacientes que no tienen estudio de V planar ni se les administró CI, un total de 123 pacientes. De estos 123 hubo 3 que fueron indeterminados, por lo que finalmente se compararon las dos pruebas en un grupo de 120 pacientes. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el SPECT y el SPECT-TC en este grupo ($p>0.05$), (Fig. 4-6 y Tabla 4-17).

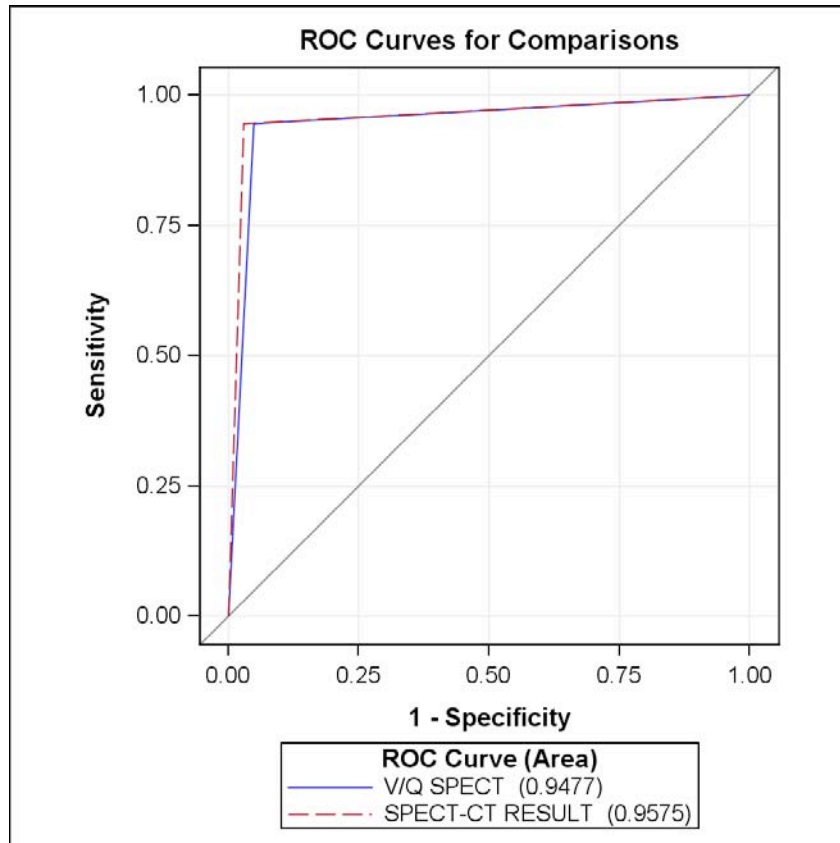


Fig. 4-6. Gráfico de las curvas ROC para las tres pruebas en la muestra de los pacientes sin estudio de V planar y sin CI.

ROC Contrast Estimation and Testing Results by Row						
Contrast	Estimate	Standard Error	95% Wald Confidence Limits		Chi-Square	Pr > ChiSq
SPECT-CT RESULT - V/Q SPECT	0,01	0,01	-0,004	0,02	2,02	0,15

Tabla. 4-17. Comparación de las AUC de las curvas ROC para la muestra de los pacientes sin estudio de V planar y sin CI.

Se realizó el test comparativo entre los pacientes que habían realizado las tres pruebas, dentro del grupo de pacientes que no tenían estudio de V planar y se les administró CI, un total de 153 pacientes. De estos 153 hubo 10 que fueron indeterminados, por lo que finalmente se compararon las dos pruebas en un grupo de 143 pacientes.

En el caso de los pacientes sin estudio de V planar y administración de CI se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el SPECT-TC y el SPECT de V/P y entre el SPECT-TC y la CTA, siendo el SPECT-TC estadísticamente superior a las otras dos técnicas (Fig. 4-7 y Tabla 4-18).

ROC Contrast Estimation and Testing Results by Row						
Contrast	Estimate	Standard Error	95% Wald Confidence Limits		Chi-Square	Pr > ChiSq
V/Q SPECT - CTA RESULT	0,01	0,04	-0,08	0,09	0,01	0,91
SPECT-CT RESULT - CTA RESULT	0,08	0,03	0,01	0,14	5,60	0,02
SPECT-CT RESULT - V/Q SPECT	0,07	0,03	0,02	0,12	7,72	0,01

Tabla. 4-18. Comparación de las AUC de de las curvas ROC para la muestra de los pacientes sin estudio de V planar y con CI.

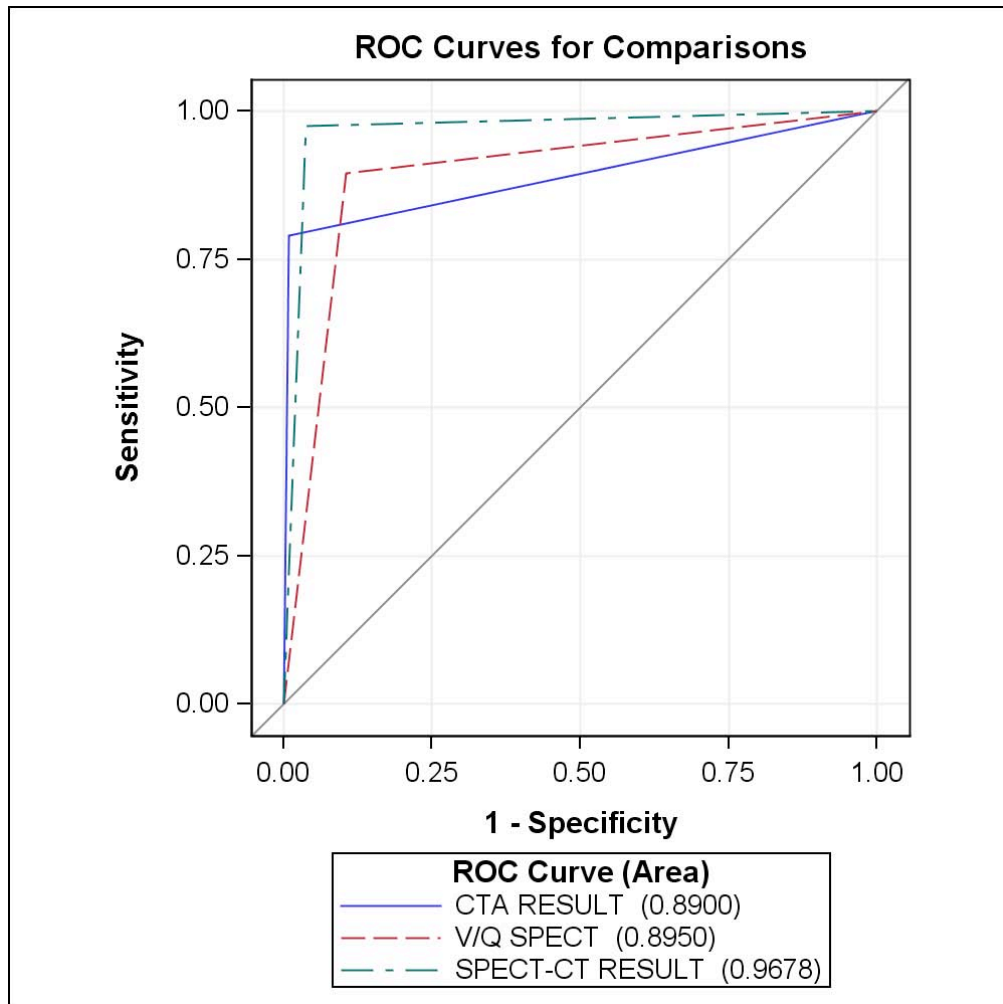


Fig. 4-7. Gráfico de las curvas ROC para las tres pruebas en la muestra de los pacientes sin estudio de V planar y con CI.

En la comparación de las técnicas se observó que existían 23 pacientes que presentaban resultados discordantes. 10 estudios positivos para el SPECT de V/P pulmonar fueron negativos para el SPECT-TC (2 con CI y 8 sin CI). En cuatro casos se obtuvo un SPECT de V/P negativo con estudio SPECT-TC positivo, todos ellos con CI. En dos casos, el estudio SPECT de V/P fue positivo y en cambio el SPECT-TC con administración de CI fue indeterminado. Un estudio negativo para el SPECT de V/P fue indeterminado para el SPECT-TC con CI. En cinco casos el estudio SPECT de V/P fue indeterminado y el estudio de SPECT-TC fue negativo (3 casos con CI y 2 sin CI). Finalmente, un estudio fue indeterminado para el SPECT de V/P y positivo para el SPECT-TC con CI (Tabla

4-19). En la Fig. 4-8 se pueden observar los hallazgos de uno de estos casos discordantes.

PACIENTE DISCORDANTE	CI	SPECT V/P	CTA	SPECT-TC V/P
1	NO	POSITIVO		NEGATIVO
2	SI	POSITIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
3	SI	POSITIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
4	SI	POSITIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
5	NO	POSITIVO		NEGATIVO
6	SI	POSITIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
7	SI	POSITIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
8	SI	POSITIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
9	SI	POSITIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
10	SI	POSITIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
11	SI	POSITIVO	NEGATIVO	INDETERMINADO
12	NO	POSITIVO		INDETERMINADO
13	SI	NEGATIVO	POSITIVO	POSITIVO
14	SI	NEGATIVO	POSITIVO	POSITIVO
15	SI	NEGATIVO	POSITIVO	POSITIVO
16	SI	NEGATIVO	POSITIVO	POSITIVO
17	SI	NEGATIVO	INDETERMINADO	INDETERMINADO
18	NO	INDETERMINADO		NEGATIVO
19	SI	INDETERMINADO	NEGATIVO	NEGATIVO
20	SI	INDETERMINADO	NEGATIVO	NEGATIVO
21	SI	INDETERMINADO	NEGATIVO	NEGATIVO
22	NO	INDETERMINADO		NEGATIVO
23	SI	INDETERMINADO	POSITIVO	POSITIVO

Tabla 4-19. Relación de pacientes discordantes.

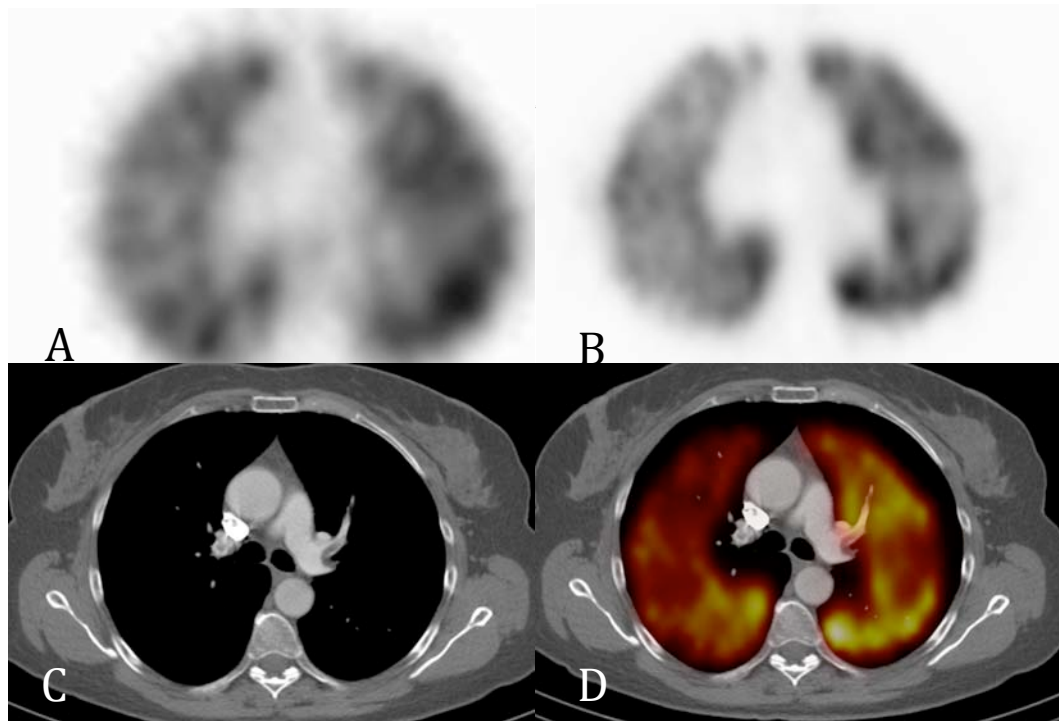


Fig. 4-8. Fig.3A. Estudio SPECT de V de características normales. Fig.3B. El estudio SPECT de P no muestra defectos de perfusión segmentarios ni subsegmentarios discordantes con el estudio de ventilación. Fig.3C. Imagen representativa de la CTA que muestra un defecto de repleción intraluminal de características agudas en la arteria del lóbulo pulmonar superior izquierdo. Fig.3D. Imagen SPECT P/TC de perfusión. Las imágenes corresponden a una paciente mujer de 54 años de edad que fue hospitalizada debido a un dolor torácico atípico que fue tratado como miopericarditis. Después de una semana de tratamiento intrahospitalario la ecocardiografía mostraba signos persistentes de disfunción del Ventrículo derecho. Se le realizó una RM que sospechaba un TEP y se solicitó un estudio SPECT-TC de V/P pulmonar para confirmar las sospechas.

4.3. Hallazgos secundarios de la TC.

Los hallazgos asociados o secundarios de la TC fueron clasificados en cinco regiones anatómicas (pared torácica, mediastino y grandes vasos, pulmón, pleura y hallazgos extratorácicos). La mayoría de alteraciones se encontraron en el pulmón (49,68%), seguido de la pleura (36,94%). El resto de alteraciones fueron descritas en el mediastino y grandes vasos (27,39%), pared torácica (2,87%) o hallazgos extratorácicos (7,32%). La descripción detallada de los hallazgos se puede consultar en la tabla 4-20.

En 73,57% (231/314) de los casos se describieron hallazgos secundarios en la TC. Aunque sólo en 46 de los 314 pacientes estos hallazgos aportaron nueva información al diagnóstico del paciente (14,65%). En la mayoría de los casos el diagnóstico asociado fue de infección pulmonar en el 50% (23/46), en 6,52% (3/46) cáncer pulmonar, en 15,21% (7/46) progresión tumoral, en 17,39% (8/46) infarto pulmonar y en 8,7% (4/46) edema agudo de pulmón.

N=314	
Pared torácica	9 (2,87%)
Hernia diafragmática	1 (0,32%)
Enfisema subcutáneo	1 (0,32%)
Fracturas costales	1 (0,32%)
Arteria subclavia aberrante	3 (0,96%)
Elevación diafragmática unilateral	3 (0,96%)
Mediastino y grandes vasos	86 (27,39%)
Adenopatías hiliares	11 (3,50%)
Adenopatías mediastínicas	54 (17,20%)

Cardiomegalia	11 (3,50%)
Derrame pericárdico	7 (2,23%)
Masa mediastínica	2 (0,64%)
Arteria pulmonar dilatada	1 (0,32%)
Hipertensión pulmonar	5 (1,59%)
Hernia de hiato	10 (3,18%)
Aneurisma aórtico	1 (0,32%)
Masa esofágica	1 (0,32%)
Embolia pulmonar crónica	2 (0,64%)
Arteria subclavia derecha aberrante	1 (0,32%)
Pulmón	156 (49,68%)
Afectación aérea	56 (17,83%)
Patrón alveolar	19 (6,05%)
Patrón intersticial	9 (2,87%)
Patrón en mosaico	12 (3,82%)
Nódulo pulmonar solitario	20 (6,37%)
Múltiples nódulos pulmonares	15 (4,78%)
Atelectasia	14 (4,46%)
Masa pulmonar	16 (5,10%)
Enfisema	38 (12,10%)
Ground-glass	6 (1,91%)
Neumotórax	2 (0,64%)
Pleura	116 (36,94%)
Derrame pleural	103 (32,80%)

Engrosamiento pleural	15 (4,78%)
Placas pleurales calcificadas	3 (0,96%)
Masa pleural	2 (0,64%)
Hallazgos extratorácicos	23 (7,32%)
Adenopatía axilar	3 (0,96%)
Nódulo tiroideo	4 (1,27%)
Bocio	10 (3,18%)
Bocio mediastínico	1 (0,32%)
Nódulos hepáticos	6 (1,91%)
Metástasis óseas	1 (0,32%)
Tumor pancreático	1 (0,32%)

Tabla 4-20. Hallazgos secundarios de la TC.

5. DISCUSIÓN

5.1. El SPECT-TC en el diagnóstico del TEP agudo.

Los resultados del presente estudio revelan que el SPECT-TC de V/P pulmonar tiene una sensibilidad y especificidad superior al SPECT de V/P pulmonar y a la CTA. En la muestra global de nuestro estudio la sensibilidad y especificidad para el SPECT-TC de V/P pulmonar ha sido de 95.52% y 97.08%, respectivamente, para el SPECT de V/P pulmonar se ha obtenido una sensibilidad del 90.91% y una especificidad del 92,44% y, finalmente, para la CTA se ha objetivado una sensibilidad del 80% y una especificidad del 99.15%. Los resultados siguen indicando la superioridad del SPECT-TC cuando descartamos todos aquellos pacientes que no obtuvieran un seguimiento superior a los tres meses para evitar algún posible sesgo, siendo en este caso la sensibilidad y la especificidad del SPECT-TC del 95.1% y del 97.1%, respectivamente. Para el SPECT de V/P pulmonar los valores fueron 90.2% y 94.7%, para la sensibilidad y especificidad, y, finalmente, para la CTA la sensibilidad fue de 79.5% y la especificidad de 98,9%. El análisis de las curvas ROC demuestra una potencia diagnóstica superior del SPECT-TC de V/P respecto a las otras dos técnicas, estadísticamente significativa. En cambio, no se observan diferencias significativas entre el SPECT de V/P pulmonar y la CTA.

Después de estratificar la población en dos grupos, según la administración o no de CI endovenoso, el SPECT-TC de V/P pulmonar aún demuestra una sensibilidad y especificidad superior a los valores de los estudios SPECT de V/P pulmonar y CTA. Por otro lado, en el caso del grupo de pacientes a los que no se les pudo administrar CI se observó que el SPECT-TC de V/P aumentaba la especificidad aunque los resultados no fueron estadísticamente significativos.

Respecto a la sensibilidad y a la especificidad, nuestros resultados son similares a los publicados con anterioridad ⁹², Gutte y colaboradores reportaron una sensibilidad y especificidad de 97% y 88%, respectivamente, para el SPECT de V/P pulmonar, 68% y 100%, respectivamente, para la CTA y 97% y 100%, respectivamente, para el SPECT-TC de V/P pulmonar de baja dosis. Aunque en el estudio de Gutte et al. el equipamiento SPECT-TC estaba equipado con una TC de 16 coronas frente al equipo TC de 2 coronas del que disponemos en nuestro centro, este grupo sólo utilizó en las imágenes SPECT-TC una TC de atenuación sin estudio angiográfico. Así el grupo de Gutte demostró un aumento de la especificidad si el diagnóstico del TEP agudo se hace con SPECT-TC de baja dosis, mientras que en nuestro caso observamos un aumento tanto de la sensibilidad y la especificidad si realizamos una TC diagnóstica.

Aunque nuestros resultados demuestran que la adquisición de un estudio SPECT-TC de V/P pulmonar con CI tiene una potencia diagnóstica superior, lo cierto es que existe una alta proporción de pacientes que presentan contraindicaciones que imposibilitan la administración de CI, en nuestro estudio un total de 46,82% (147/314) de los pacientes. Esta proporción es superior a la publicada por otros grupos en estudios previos⁴⁴ que reportan una tasa de contraindicación al CI del 22%. Estas diferencias pueden ser debidas a una población de mayor edad, en nuestro caso la edad media fue de 68,39 años. El envejecimiento se encuentra relacionado con un aumento de la insuficiencia renal ^{96,97}, una de las causas de contraindicación para la administración de CI. Además, en nuestro caso los criterios para la administración de CI han sido más restrictivos, de forma que se exigía unos niveles de creatinina estrictamente normales en aquellos pacientes con una edad superior a los 70 años.

Respecto al grupo de pacientes sin CI se ha observado una tendencia a un aumento de la especificidad con el SPECT-TC de V/P en comparación con el SPECT de V/P pulmonar solo, aunque no se han constatado diferencias estadísticamente significativas. Esta tendencia ya ha sido descrita con anterioridad. Gutte y colaboradores también observaron una mejora de la especificidad usando el SPECT de V/P pulmonar en combinación con una TC de baja dosis y pese a la no administración de CI ⁹². De todas formas, más estudios son necesarios para confirmar estas sospechas. La implementación de una técnica híbrida SPECT-TC, sin la administración de contraste en pacientes frágiles, puede ofrecer un herramienta con una calidad diagnóstica superior con resultados más exactos para el diagnóstico del TEP. Estos resultados son esperables en esta patología de la misma forma que la aplicación de la imagen

híbrida SPECT-TC ha demostrado ya en diferentes campos y patologías una mejora en el diagnóstico más allá de la simple suma de las técnicas SPECT y TC.

La adición de la TC al estudio SPECT de V/P pulmonar aumenta la tasa de estudios diagnósticos disminuyendo la tasa de estudios indeterminados, independientemente a la administración o no de CI. El grupo de SPECT de V/P pulmonar presenta una tasa de 3.18% estudios indeterminados respecto a una tasa del 2.23% en el grupo del SPECT-TC de V/P pulmonar. Estas tasas de estudios indeterminados son similares a las de otros trabajos que valoraban la utilidad del SPECT de V/P pulmonar en el TEP ^{73, 98, 99}. Gutte y colaboradores también han descrito un descenso en la tasa de estudios indeterminados entre el SPECT-TC de V/P pulmonar de baja dosis y el SPECT de V/P pulmonar con mejores resultados para el SPECT-TC ⁹². Aunque es cierto que nuestra tasa de estudios indeterminados es algo superior al de otras series que reportan tasas de estudios no concluyentes del 1% ^{100, 101}.

Creemos que pueden existir tres causas que puedan explicar una tasa superior de estudios indeterminados en nuestro estudio respecto a la reportada por otros autores en estudios previos. En primer lugar, en 12.01% de los casos los estudios ventilatorios fueron en adquisición planar. La comparación de un estudio ventilatorio planar (2D) con un estudio tridimensional (3D) puede aumentar la incertidumbre en la valoración de los estudios. A pesar de ello, no descartamos estos estudios ya que nuestro objetivo era valorar la técnica en la rutina diaria con las limitaciones que pudieran surgir durante la adquisición e interpretación de los estudios. En segundo lugar, los estudios de ventilación se realizaron con la administración de ^{99m}Tc-DTPA aerosol. En la actualidad existe la posibilidad de realizar estudios de ventilación después de la administración por vía aérea de moléculas ultrafinas de carbono marcadas con ^{99m}Tc (Tecnegas®) del que no disponemos en nuestra unidad. Estudios previos han demostrado que los estudios con Tecnegas® ofrecen imágenes de calidad superior, en pacientes con o sin patología obstructiva conocida en comparación con la administración de ^{99m}Tc-DTPA ya que el Tecnegas® tiene una distribución más homogénea y presenta menor número de depósitos focales ¹⁰². Los mismos autores recuerdan que en el caso de no disponer de Tecnegas® y deber utilizar ^{99m}Tc-DTPA es importante adquirir las imágenes en modo SPECT (3D) ya que se ha demostrado que el SPECT ventilatorio con ^{99m}Tc-DTPA es superior a los estudios bidimensionales planares ^{71, 103}. En tercer lugar y por último, en nuestra experiencia existe un alto porcentaje de anomalías o alteraciones en el parénquima pulmonar, hasta en un 49.68% de los casos que puede provocar imágenes de V/P pulmonar

complejas de interpretar o con un pronunciamiento diagnóstico casi imposible de realizar, lo que también contribuiría a la incertidumbre diagnóstica.

Los estudios TC adquiridos en nuestro estudio proveyeron de nueva información, importante en el manejo clínico del paciente, contribuyendo al diagnóstico definitivo de la patología del paciente y a su correcto tratamiento, como fue el caso de infartos pulmonares, infección pulmonar o enfermedades neoplásicas, en un importante número de casos. Van Rossum y colaboradores han descrito incluso un mayor número de hallazgos incidentales en la TC respecto a nuestro estudio, hasta un 30% ¹⁰⁴, aunque en nuestro caso se recalcan aquellos que habían provocado un cambio en el manejo del paciente. Nuestros resultados coinciden con los reportados por Jögl y col. que reportan un 13% de cambios en el diagnóstico y también una mejora en el diagnóstico del TEP del 6% ¹⁰⁵, por lo que además de proporcionar información sobre otros diagnósticos y sobre el manejo del paciente más allá del TEP agudo, revelan una mejora diagnóstica del TEP del SPECT-TC de V/P pulmonar frente al SPECT de V/P.

Así pues, en comparación con la adquisición única del SPECT de V/P pulmonar o de la CTA y a pesar de un aumento de la dosimetría administrada al paciente, la adquisición de un SPECT-TC de V/P pulmonar para el diagnóstico del TEP agudo provee mejores resultados de sensibilidad y especificidad y una menor tasa de estudios indeterminados, además de proveer información clínica complementaria que puede ayudar al diagnóstico y al cambio del manejo del paciente en situaciones clínicas de elevado riesgo vital, en una sola exploración. Por otro lado, aunque otros grupos aboguen por la alta rentabilidad del SPECT de V/P pulmonar y de la baja dosimetría del SPECT de V/P pulmonar frente a los estudios CTA de alta resolución, desconocemos si finalmente los pacientes en su manejo clínico hospitalario fueron sometidos a otras técnicas de diagnóstico por la imagen (CTA de arterias pulmonares) que aumentaron la dosimetría total recibida siendo esta superior a la descrita en los trabajos publicados de SPECT de V/P como se derivaría de la presencia de estudios retrospectivos comparativos entre el SPECT de V/P pulmonar y la CTA ¹⁰⁶, por lo que no sería del todo real que la dosimetría recibida por el paciente en el estudio del TEP agudo fuera única y exclusivamente la del SPECT de V/P pulmonar. Ahora bien, es trascendental que el estudio SPECT-TC de V/P pulmonar se realice de forma consensuada y participativa de los departamentos de imagen, tanto por parte de radiólogos como de médicos nucleares, para poder extraer la máxima información posible de los estudios y evitar al máximo posibles duplicaciones.

En nuestro caso, la adquisición SPECT-TC de V/P pulmonar fue posible en el 97.93% de los casos. La tasa de factibilidad de la técnica fue similar a la de

otros estudios basados en la adquisición SPECT de V/P como el de Bajc y colaboradores que refieren una tasa de factibilidad del 99% ¹⁰¹. En nuestra experiencia, los casos en que no se pudo completar la técnica fue en los de pacientes incapaces de realizar las técnicas de ventilación de forma correcta para obtener un estudio con la calidad necesaria o por una importante disnea o disconfort que imposibilitaba el decúbito del paciente para la adquisición de las imágenes. Una de las diferencias importantes con el resto de los grupos que han publicado sus resultados basados en el SPECT de V/P pulmonar es que éstos han usado el Tecnegas® como radiofármaco de ventilación con la superioridad que ofrece en cuanto a calidad de imagen. A la vez, la administración de Tecnegas® en comparación con la administración de ^{99m}Tc-DTPA requiere de un menor tiempo y de un menor número de inspiraciones por parte del paciente por lo que seguramente la aplicación de Tecnegas® en el estudio ventilatorio aumentaría el número de pacientes al que se les puede realizar la técnica.

Por otro lado, como se muestra en el gráfico de la fig.3-6, el tiempo total para la adquisición de un estudio completo es de alrededor de 24 minutos, muy similar a la adquisición de un estudio planar de V/P pulmonar como ya han referido otros autores, por ejemplo Reinartz y colaboradores ⁷⁷, por lo que en aquellos pacientes que no toleran el decúbito debido a su alto disconfort se debe actuar de la misma forma que se actuaría en un estudio planar de V/P, es decir, requieren de un estudio planar en sedestación si pueden tolerarla o se debe anular la prueba ya que transformar un estudio SPECT de V/P a un estudio planar de V/P en decúbito no aportaría ninguna ventaja.

Al analizar los resultados discordantes entre las técnicas, observamos que los pacientes con un test SPECT de V/P pulmonar positivo y un estudio negativo SPECT-TC de V/P tenían una patología mediastínica o una masa hilar que comprometía la arteria pulmonar y, en alguna ocasión, se observaba una afectación parenquimatosa que justificaba el defecto de perfusión. En los 4 pacientes con SPECT de V/P negativo y SPECT-TC de V/P positivo, observamos como mínimo un defecto de repleción intraluminal de aspecto agudo en las imágenes de la CTA, asociadas con un defecto complejo, no claramente discordante o atípico de V/P pulmonar (Fig4-8). Este tipo de discordancia se podría explicar por el fenómeno de reperfusión en el TEP agudo, de forma que este fenómeno es objetivable de forma precoz en la gammagrafía de perfusión pulmonar a diferencia de la CTA en que se objetiva el trombo y su desaparición en el estudio de imagen es más lenta ¹⁰⁷. Una posible justificación es la observación de que la concordancia entre los estudios gammagráficos de V/P pulmonar y la CTA es superior en las primeras 24-48h del inicio de la clínica ¹⁰⁸. Cabría la

posibilidad de sospechar la existencia de un falso positivo de la CTA, pero debido a la capacidad técnica de nuestro equipo no se valoraron las arterias subsegmentarias y solo se tomaron en cuenta aquellos vasos y aquellos estudios con una calidad de estudio óptima, en caso de cualquier duda el estudio fue clasificado como indeterminado.

Un estudio negativo para el SPECT de V/P pulmonar fue indeterminado para el SPECT-TC de V/P debido a un bolus de contraste yodado de baja calidad de forma que era difícil la valoración de defectos de repleción intraluminales. Dos estudios positivos para el SPECT de V/P pulmonar fueron indeterminados para el SPECT-TC de V/P ya que algunos de los defectos de perfusión eran causados por compresión extrínseca del vaso, mientras que otros defectos de repleción adicionales no eran del todo claros. Seis estudios indeterminados para el SPECT de V/P pulmonar fueron finalmente diagnósticos con la adición del estudio TC, lo que disminuiría la tasa de estudios no diagnósticos como ya hemos comentado anteriormente.

5.2. Limitaciones del estudio.

Una de las limitaciones más importantes del estudio fue la falta de un gold estándar o patrón de referencia con un mayor peso. Nuestro grupo utilizó un conjunto de resultados clínicos como medida de referencia para el diagnóstico del TEP. Bajc y col.¹⁰¹ y Gutte y col.⁹² usaron criterios similares como gold estándar de sus estudios. En nuestro caso, el comité de ética no hubiera aceptado la realización de una CTA de 64 coronas a todos los pacientes debido a un aumento de la exposición a la radiación de los pacientes. En un primer momento, se intentó realizar un estudio en un grupo de 30 pacientes que presentaran un SPECT de V/P pulmonar negativo o positivo con un CTA negativa o indeterminada pero debido a causas ajenas de índole asistencial fue imposible llevarlo a cabo.

Por otro lado, es posible que exista un sesgo de verificación, ya que en la práctica clínica diaria si el riesgo o la probabilidad de TEP son suficientemente altos, los pacientes reciben tratamiento anticoagulante¹⁰⁹. Según nuestro estándar de referencia se consideraba cualquier dato clínico o exploración complementaria que aportara algún dato sobre el diagnóstico del paciente, por lo que la interpretación del SPECT-TC de V/P pulmonar puede haber influido en la toma de decisión clínica. De todas formas, este sesgo se encuentra presente en la mayoría de estudios clínicos sobre la materia^{92, 101, 110}. Ahora bien, si tenemos en cuenta aquellos pacientes que fueron finalmente valorados como ausencia de TEP y por tanto no recibieron tratamiento anticoagulante que sería el grupo de pacientes que podrían presentar menos sesgos en su valoración, observamos que el VPN del SPECT-TC de V/P pulmonar es muy alto, del 98.7%, IC 95%(0.9730-1), por lo que existe una alta confiabilidad en la técnica de que aquellos pacientes diagnosticados como negativos para TEP mediante el SPECT-TC de V/P tengan un buen pronóstico y una baja tasa de eventos malignos posteriores.

Nuestro trabajo como estudio de pruebas diagnósticas está sujeto a varios sesgos. Los más importantes son el sesgo de muestreo, sesgo en la medición y el sesgo en la publicación. Para reducir el problema del sesgo de muestreo se ha intentado estudiar una muestra lo más representativa posible de la población diana de interés clínico. Por otra parte, se han efectuado lecturas a ciegas y separadas de los resultados de la pruebas de imagen, con el fin de evitar el sesgo en la medición. Asimismo, se ha tenido especial cuidado en disponer de un tamaño de muestra adecuado que minimice algunos de los problemas asociados al sesgo en la publicación.

Otra de las limitaciones del estudio puede ser la existencia de un sesgo de remisión de los pacientes ya que no hubo una selección randomizada para la administración del CI. Pues los datos se basaron en un grupo de pacientes con la sospecha de TEP y la administración de CI se excluyó únicamente en el caso de contraindicaciones para su administración.

Por otro lado, se debe considerar la existencia de una posible limitación técnica de nuestro equipo híbrido SPECT-TC debido que éste se basa en una TC de 2 coronas. El equipo tiene una resolución demasiado baja para el estudio de arterias segmentarias y subsegmentarias comparada con la de otros equipos con un mayor número de detectores. De todas formas, nuestros resultados son bastante similares a los reportados en la literatura: la sensibilidad y especificidad para la CTA fue del 83% y 99.15% respectivamente, mientras que Stein y colaboradores reportaron una sensibilidad del 83% y una especificidad del 96 %⁴⁴, su estudio fue realizado con equipamientos de 4, 8 y 16 coronas. Además, existe la discrepancia de los defectos de repleción subsegmentarios únicos en la CTA^{57, 58, 59}. Aunque nuestro equipo TC no pueda detectar este tipo de defectos, la gammagrafía SPECT de V/P pulmonar permite observar los defectos de perfusión de pequeño vaso que pueden ser relevantes fisiológicamente y, por tanto, determinar la positividad del estudio para el TEP. De acuerdo con este razonamiento, el aumento de la resolución de la CTA no tendría que ser proporcional a un aumento de la sensibilidad para el diagnóstico del TEP porque en ocasiones valorar este tipo de defectos de repleción en vasos tan distales es técnicamente complicado, ya que existen limitaciones técnicas en la distribución del émbolo endovenoso de CI que pueden causar diagnósticos erróneos y en este tipo de hallazgos el SPECT de V/P pulmonar tendría un papel más relevante.

Finalmente, la población de estudio pertenece a un hospital universitario de referencia con altas tasas de comorbilidad. La alta prevalencia de patología o alteraciones del parénquima pulmonar, pleural y mediastínico en nuestra población es esperable que cause problemas de interpretación en las imágenes de SPECT de V/P pulmonar aisladas o incluso en el SPECT-TC de V/P sin CI, por lo que la adición del contraste radiológico permite aumentar la exactitud diagnóstica. De todas formas, es necesario realizar más estudios para determinar si los resultados se pueden extrapolar a la población general o si existen factores que permitan decidir qué pacientes se beneficiarían de un estudio SPECT-TC de V/P pulmonar con CI y en qué pacientes la realización de un SPECT de V/P es suficiente y no es necesario aumentar la dosimetría, obteniendo resultados similares.

6. CONCLUSIONES

1. El SPECT-TC de V/P pulmonar presenta una sensibilidad de 0.955 (0.91, 1) y una especificidad de 0.971 (0.95-0.99) demostrando una alta exactitud diagnóstica, superior al SPECT de V/P pulmonar y a la CTA. Cabe destacar que la adición de CI mejora los resultados siendo la mejor opción diagnóstica según nuestra experiencia, (Sensibilidad=0.977 (0.93, 1) y especificidad=0.966 (0.93-1).
2. La técnica SPECT-TC de V/P pulmonar tiene una alta aplicabilidad (97.63%) en la práctica clínica diaria, siendo en pocos casos irrealizable. Solamente en aquellos pacientes con un importante distrés respiratorio que no les permite el decúbito o en pacientes obnubilados que no consiguen seguir las órdenes para realizar una correcta técnica ventilatoria.
3. Además, el SPECT-TC de V/P pulmonar tiene una menor tasa de estudios indeterminados en comparación con los estudios SPECT de V/P pulmonar (2.23% vs. 3.18%) siendo la diferencia estadísticamente significativa.
4. La adición de la TC diagnóstica o de alta dosis aporta información relevante en el manejo clínico del paciente en un 14.65% de los casos. El diagnóstico más frecuente es la infección pulmonar en el 50% de los casos, seguido del cáncer pulmonar (6.52%), progresión tumoral (15.21%), infarto pulmonar (17.39%) y edema agudo de pulmón (8.7%).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Dalen J. Pulmonary embolism: What have we learned since Virchow?: Natural history, pathophysiology, and diagnosis. *Chest*. 2002;122(4):1440-1456.
2. Virchow RLK. Cellular pathology as based upon physiological and pathohistology. 7th American ed. Chance F, DeWitt RM, trans. New York, NY: 1860;236.
3. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Register (ICOPER). *Lancet*. 1999;353:1386-9)Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ, et al. Physician practices in the prevention of venous thromboembolism. *Ann Intern Med*. 1991;115:591-595.
4. Alikhan R, Peters F, Wilmott R, Cohen AT. Fatal pulmonary embolism in hospitalised patients: a necropsy review. *J Clin Pathol* 2004; 57:1254-7.
5. Heith JA, O'Fallon WM, Petterson TM, Lohse CM, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population based study. *Arch Intern Med*. 2002;162:1245-8.
6. Gilum RF. Pulmonary embolism and thromboflebitis in the United States, 1970-85. *Am Heart J* 1987;114:1262-4.
7. Di Ricco G, Melillo E, Rindi M, Marini C, Vigotti M, Giuntini C. Short-term prognosis of pulmonary embolism. *G Ital Cardiol* 1988;18:578-84.
8. Hampson NB. Pulmonary embolism: difficulties in the clinical diagnosis. *Semin Respir Infect* 1995;10:123-30.
9. Diebold J, Lohrs U. Venous thrombosis and pulmonary embolism: A study of 5039 autopsies. *Pathol Res Pract* 1991;187:260-6.
10. Morrell MT, Dunnill MS. The post mortem incidence of pulmonary embolism in a hospital population. *Br J Surg* 1968;55:347-52.
11. Álvarez JM, González FJ, Valdés L. Diagnóstico de la embolia pulmonar. *Med Clin (Barc.)*. 2009;132(1):24-9.

12. Dalen JE, Alpert JS. Natural history of pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis.* 1975;17:259-270.
13. Goodall RJR, Greenfield LJ. Clinical correlation in the diagnosis of pulmonary embolism. *Ann Surg* 1980;191:219-23.
14. Rubinstein I, Murray D, Hoffstein V. Fatal pulmonary emboli in hospitalized patients: an autopsy study. *Arch Intern Med* 1988;148:1425-6.
15. Monreal M, Rey-Joly Barroso C, Ruiz Manzano J, Salvador Tarrason S, Lafoz Naval E, Viver Manresa E. Asymptomatic pulmonary embolism in patients with deep vein thrombosis. Is it useful to take a lung scan to rule out this condition? *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1989;30:104-7.
16. Browse NL, Thomas ML. Source of nonlethal pulmonary emboli. *Lancet* 1974;1:258-9.
17. Wood KE. Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest.* 2002;121:877-905.
18. Konstantinides S. Pulmonary embolism: impact of right ventricular dysfunction. *Curr Opin Cardiol.* 2005;20:496-501.
19. Nijkeuter M, Hovens MM, Davidson BL, Huisman MV. Resolution of thromboemboli in patients with acute pulmonary embolism: a systematic review. *Chest.* 2006;129:192-7.
20. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation* 2003.;107 Suppl 1:I22-30.
21. Stein PD, Beemath A, Matta F, Weg JG, Yusen RD, Hales CA et al. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism: data from PIOPED II. *Am J Med.* 2007;120:871-9.
22. PIOPED Investigators. The Value of ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism: Results of the Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990;263:2753-9.
23. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, et al. Use of Clinical Model for Safe Management of Patients with Suspected Pulmonary Embolism. *Ann Intern Med* 1998;129:997-1005.
24. Wells PS., Anderson DR., Rodger M., Ginsberg JS., Kearon C., Gent M., et al. Derivation of a Simple Clinical Model to categorize patients probability of pulmonary embolism: Increasing the models utility with simpliRED D-dimer. *Thromb Haemost.* 2000;83(3):416-20.

25. Wicki J, Perneger TV, Junod AF, Bounameaux H, Perrier A. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score. *Arch Intern Med.* 2001;161:92-7.
26. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P. et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología. Guías de práctica clínica sobre diagnóstico y manejo del tromboembolismo pulmonar agudo. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61(12):1330.e1-1330.e52.161:92-7.
27. Kelly J, Rudd A, Lewis RG, Hunt BJ. Plasma D-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism. *Arch Intern Med.* 2002;747-56.
28. Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE, Ghali WA, Brant R, et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2004;140:589-602.
29. Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW, Bulles HR, Zwinderman AH, Bossuyt PM. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost.* 2007;5:296-304.
30. Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, De Moerloose P, Lepage R, Slosman D, et al. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet.* 1999;353:190-5.
31. Van Beek EJ, Schenk BE, Michel BC, Van den Ende B, Branjes DP, Van der Heide YT, et al. The role of plasma D-dimers concentration in the exclusion of pulmonary embolism. *Br J Haematol.* 1996;92:725-32.
32. Miron MJ, Perrier A, Bounameaux H, De Moerloose P, Slosman DO, Didier D, et al. Contribution of noninvasive evaluation to the diagnosis of pulmonary embolism in hospitalized patients. *Eur Respir J.* 1999;13:1365-70.
33. Rathbun SW, Whitsett TL, Vesely SK, Raskob GE. Clinical utility of D-dimer in patients with suspected pulmonary embolism and nondiagnostic lung scans or negative CT findings. *Chest* 2004;125:851-5.
34. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients to the Emergency Department by using a simple model and D-dimer. *Ann Intern Med.* 2001;135:98-107.
35. Leclercq MG, Lutisan JG, Van Marwijk Kooy M, Kuipers BF, Oostdijk AHJ, Van der Leur JJCM, et al. Ruling out clinically suspected pulmonary embolism by assessment of clinical probability and d-dimer levels: a management study. *Thromb Haemost.* 2003;89:97-103.

36. Schrecengost JE, LeGallo RD, Boyd JC, Moons KGM, Gonias SL, Rose CE Jr, et al. Comparison of diagnostic accuracies in outpatients and hospitalized patients of D-dimer testing for the evaluation of suspected pulmonary embolism. *Clin Chem* 2003;49:1483-90.
37. Servitt S, Gallaher N. Venous thrombosis and pulmonary embolism. A clinicopathological study in injured and burned patients. *Br J Surgery*. 1961;48:475-89.
38. Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, Jay RM, Dodd PE, Ockelford PA, et al. Pulmonary angiography, ventilation lung scanning, and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormalperfusion lung scan. *Ann Intern Med*. 1983;98:891-9.
39. Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Intern Med*. 1998;129:1044-9.
40. Perrier A, Bounameaux H. Ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med*. 1998;128:243-5.
41. Le Gal G, Righini M, Snachez O, Roy PM, Baba-Ahmed M, Perier A, et al. a positive compression ultrasonography of the lower limb veins is highly predictive of pulmonary embolism on computed tomography in suspected patients. *Thromb Haemost*. 2006;95:963-6.
42. Turkstra F, Kuijter PM, Van Beek EJ, Brandjes DP, Ten Cate JW, Büller HR. Diagnostic utility of ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med*. 1998;129:1044-9.
43. Goodman LR, Stein PD, Matta F, Sostman HD, Wakefield TW, Woodard PK, et al. CT venography and compression sonography are diagnostically equivalent: data from PIOPED II. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;189:1071-6.
44. 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;354:2317-27.
45. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography-an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med*. 2007;357:2277-84.
46. CNeil BJ. A disgnostic strategy using ventilation-perfusion studies in patients suspect for pulmonary embolism. *J Nucl Med*. 1976;17:613-6.
47. Alderson PO. Scintigraphic evaluation of pulmonary embolism. *Eur J Nucl Med*. 1987;13 Suppl:S6-10.

48. Miler RF, O'Doherty MJ. Pulmonary nuclear medicine. *Eur J Nucl Med.* 1992;19:355-68.
49. Schoepf UJ, Costello P. CT angiography for diagnosis pulmonary embolism: state of the art. *Radiology.* 2004;230:329-37.
50. Mullins MD, Becker DM, Hagspiel KD, Philbrick JT. The role of spiral volumetric computed tomography in the diagnosis of pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 2000;160:293-8.
51. Rathbun SW, Raskob GE, Whitsett TL. Sensitivity and specificity of helical computed tomography in the diagnosis of pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2000;132:227-32.
52. Perrier A, Howarth N, Didier D, Loubeyre P, Unger PF, De Moerloose P, et al. Performance of helical computed tomography in unselected outpatients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 2001;135:88-97.
53. Van Strijen MJ, De Monye W, Kieft GJ, Pattynama PM, Prins MH, Huisman MV. Accuracy of single-detector spiral CT in the diagnosis of pulmonary embolism: a prospective multicenter cohort study of consecutive patients with abnormal perfusion scintigraph. *J Thromb Haemost.* 2005;3:17-25.
54. Musset D, Parent F, Meyer G, Msitre S, Girad P, Leroyer C, et al. Diagnostic strategy for patients with suspected pulmonary embolism: a prospective multicenter outcome study. *Lancet.* 2002;360:1914-20.
55. Perrier A, Roy PM, Aujesky D, Chagnon I, Howarth N, Gourdiere AL, et al. Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, D-dimer measurement, venous ultrasound, and helical computed tomography: a multicenter management study. *Am J Med.* 2004;116:291-9.
56. Anderson DR, Kahn SR, Rodger MA, Kovacs MJ, Morris T, Hirsch A, et al. Computed tomographic pulmonary angiography vs ventilation-perfusion scanning in patients with suspected pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2007;298:2743-53.
57. Brunot S, Corneloup O, Latrabe V, Montaudon M, Laurent F. Reproducibility of multi-detector spiral tomography in detection of sub-segmental acute pulmonary embolism. *Eur Radiol.* 2005;15:2057-63.
58. Eyer BA, Goodman LR, Washington L. Clinicians' response to radiologists' reports of isolated subsegmental pulmonary embolism or inconclusive interpretation of pulmonary embolism using MDCT. *AJR Am J Roentgenol.* 2005;184:623-8.
59. Hutchinson BD, Navin P, Marom EM, Truong MT, Bruzzi JF. Overdiagnosis

- of pulmonary embolism by pulmonary CT angiography. *AJR Am J Roentgenol.* 2015;205(82):271-7
60. Ikesaka R, Carrier M. Clinical significance and management of subsegmental pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis* 2015;39(3):311-4.
 61. Miller GA, Sutton GC, Kerr IH, Gibson RV, Honey M. Comparison of streptokinase and heparin in treatment of isolated acute massive pulmonary embolism. *Br Med J.* 1971;2:681-4.
 62. Stein PD, O'Conner JF, Dalen JE, et al. the angiographic diagnosis of acute pulmonary embolism: evaluation of criteria. *Am Heart J.* 1967;73:730-41.
 63. Wolfe MW, Skibo LK, Goldhaber SZ. Pulmonary embolic disease: diagnosis, pathophysiologic aspects, and treatment with thrombolytic therapy. *Curr Probl Cardiol.* 1993;18:587-633.
 64. Walsh PN, Greenspan RH, Simon M, Simon A, Hyers TM, Woosley PC, et al. An angiographic severity index for pulmonary embolism. *Circulation.* 1973;47 Suppl II:101-8.
 65. Perrier A, Bounameaux H. Acute pulmonary embolism: diagnosis. En: Peacock AJ, Rubin L, editors. *Pulmonary circulation.* London: Arnold; 2004. P. 414-28.
 66. Torbicki A, Van Beek EJ, Charbonnier B, Meyer G, Morpurgo M, Palla A, et al. Task Force on pulmonary embolism, European society of cardiology. *European Heart Journal.* 2000;21:1301-36.
 67. Jaszczak RJ. The early years of single photon emission computed tomography (SPECT): an anthology of selected reminiscences. *Phys. Med. Biol.* 2006;51:R99-R115.
 68. Batton JA, Budinger TF. Single Photon emission Tomography. In: Martin P Sandler, Cleman RE, Patton JA, Wackers FLT and Gottschalk A editors. *Diagnostic Nuclear Medicine* Fourth Edition. Lippincott Williams and Wilkins Ed. Philadelphia 1996. P.43-59.
 69. Magnussen JS, Chicco P, Palmer A, Bush V, Mackey DW, Storey G et al. Single-photon emission tomography of a computerised model of pulmonary embolism. *Eur J Nucl Med* 1992;26:1430-8.
 70. Osborne DR, Jaszczak RJ, Greer K, Roggli V, Lischko M and Coleman RE. Detection of Pulmonary emboli in dogs: Comparison of Single-photon emission tomography, Gamma camera imaging and Angiography. *Radiology* 1983;146:493-7.
 71. Bajc M, Bitzen U, Olsson B, Perez de SA V, Palmer J and Jonson B. Lung ventilation/perfusion SPECT in the artificially embolized pig. *J Nucl Med* 2002;43:640-7.
 72. Collart JP, Roelants V, Vanpee D, Lacrosse M, Trigaux JP, Delauncis L

- et al. Is a lung perfusion scan obtained by using Single-photon emission tomography able to improve the radionuclide diagnosis of pulmonary embolism? Nucl Med Com 2002;23:1107-13.
73. Leblanc M, Leveillé F, Turcotte E. Prospective evaluation of the negative predictive value of V/Q SPECT using 99mTc-Technegas. Nucl Med Com 2007;28:667-72.
 74. Bajc M, Neilly JB, Miniati M, Schuemichen C, Meignan M, Johnson B. EANM guidelines for ventilation/perfusion scintigraphy: Part 1. Pulmonary imaging with ventilation/perfusion single photon emission tomography. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2009;36:1356-70.
 75. Roach PJ, Bailey DL and Schembri G. Reinventing ventilation/perfusion lung scanning with SPECT. Nucl Med Com 2008;29:1023-25.
 76. Bailey DL, Schembri GP, Bailey EA, Cooper RA, Roach PJ. Generation of planar images from lung ventilation/perfusion SPECT. ANN Nucl Med. 2008;22:437-45.
 77. Reinartz P, Wilderger JE, Schaefer W, Nowak B, Mahnken AH, Buell U. Tomographic imaging in the diagnosis of pulmonary embolism: a comparison between V/Q lung scanning in SPECT technique and multislice CT. J Nucl Med. 2006;354:2317-27.
 78. Buck AK, Nekolla J, Zieger S, Beer A, Krause BJ, Herrman K et al. SPECT/CT. J Nucl Med. 2008;49:1305-19.
 79. Mirshanov, DM. Transmission-Emission Computer Tomograph. Tashkent Branch, All-Union Research Surgery Center, USSR Academy of Medical Science; USSR: 1987.
 80. Seo Y, Aparici CM, Hadegawa BH. Technological development and advances in SPECT/CT. Semin Nucl Med. 2008; 38(3):177-98.
 81. Hasegawa BH, Reilly SM, Gingold EL, Cann CE. Design considerations for a simultaneous emission-transmission CT scanner. Radiology 1989;173:414.
 82. Hasegawa BH, Gingold EL, eilly SM, Liew SC, Cann CE. Description of a simultaneous emission-transmission CT system. Proc SPIE 1990;1231:50-60.
 83. Gutknecht D. Photomask technique for fabricating high purity germanium detector system with fast photon-counting circuitry for medical imaging. Meth. 1990;288:13-18.
 84. Hasegawa BH, stebler B, Rutt BK, Martinez A, Gingold EL, Barker CS, Faulkner KG, Cann CE, Boyd DP. A prototype high-purity germanium detector system with fast photon-counting circuitry for medical imaging. Med Phys. 1991;18:900-9.

85. Kalki K, Heanue JA, Blankespoor SC, Wu X, Brown JK, Cann CE, Hasegawa BH et al. A combined SPECT and CT medical imaging system. Proc SPIE. 1995;2432:367-375.
86. Kalki K, Blankespoor SC, Brown JK, Hasegawa BH, Dae MW, Chin M, et al. Myocardial perfusion imaging with a combined x-ray CT and SPECT system. J Nucl Med. 1997;38:1535-40.
87. Blankespoor SC, Wu X, Kalki K, Brown JK, Tang HR, Cann CE, Hasegawa BH. Attenuation correction of SPECT using x-ray CT on an emission-transmission CT system: Myocardial perfusion assessment. IEEE Trans Nucl Sci 1996;43:2263-74.
88. Fricke E, Fricke H, Weise R, Kammeier A, Hagedorn R, Lotz N. et al. Attenuation Correction of myocardial SPECT perfusion images with low-dose CT: evaluation of the method by comparison with perfusion PET. J Nucl Med. 2005; 46(5):736-44.
89. Schillaci O. Hybrid SPECT/CT: a new era for SPECT imaging? Eur J Nucl Med Mol imaging 2005;32:521-4.
90. Suga K, Kawakami Y, Iwanaga H, Hayashi N, Seto A, Matsunaga N. Comprehensive Assessment of lung CT attenuation alteration at perfusión defctes of acute pulmonary thromboembolism with breath-hold SPECT-CT fusión images. J Comput Assist Tomogr. 2006;30:83-91.
91. Suga K, Yasunijo K, Iwanaga H, Tokuda O, Matsunaga N. Relation between lung perfusion defects and intravascular clots in acute pulmonary thromboembolism: Assessment with breath-hold SPECT-CT pulmonary angiography fusion images. EJRo. 2008;67:472-80.
92. Gutte H, Mortensen J, Jensen CV, Johnbeck CB, Von der Recke P, Petersen CL et al. Detection of Pulmonary Embolism with Combined Ventilation-Perfusion SPECT and Low-Dose CT: Head-to-head Comparison with Multidetector CT Angiography. J Nucl Med 2009;50:1987-92.
93. Uresandi F, Blanquer J, Conget F, de Gregorio MA, Lobo JL, Otero R et al. Guía para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la tromboembolia pulmonary. Arch Bronconeumol. 2004;40(12):580-94.
94. Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. Chest. 1995;108:978-81.
95. Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, Eikelboom JW. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials. Circulation. 2004;110:744-9.

96. Braun H, Schmidt BM, Raiss M, Baisantray A, Micea-Constantin D, et al. Cellular Senescence Limits Regenerative Capacity and Allograft Survival. *J Am Soc Nephrol* 2012;23(9):1467-73.
97. Schmitt R, Marlier A, Cantley LG. Zag expression during aging suppresses proliferation after kidney injury. *J Am Soc Nephrol*.2008;19:2375-2383.
98. Ling IT, Naqvi HA, Siew TK, Loh NK and Ryan GF. SPECT ventilation perfusion scanning with the addition of low-dose CT for the investigation of suspected pulmonary embolism. *Intern Med J* 2012;42(11):1257-61.
99. Corbus HF, Seitz JP, Larson RK et al. Diagnostic usefulness of lung SPET in pulmonary thromboembolism: an outcome study. *Nucl Med Commun* 1997;18: 897-906.
100. Ling IT, Naqvi HA, Siew TK, Loh NK and Ryan GF. SPECT ventilation perfusion scanning with the addition of low-dose CT for the investigation of suspected pulmonary embolism. *Intern Med J* 2012;42(11):1257-61.
101. Bajc M, Olsson B, Palmer J, Johnson B. Ventilation/Perfusion SPECT for diagnosis of pulmonary embolism in clinical practice. *Intern Med* 2008;264:379-87.
102. Jögl J, Johnson B, Ekberg M, Bajc M. Ventilation-perfusion SPECT with ^{99m}Tc-DTPA versus Technegas: a head-to-head study in obstructive and nonobstructive disease. *J Nucl Med*. 20010;51(5):735-41.
103. Bajc M, Bitzen U, Olsson CG, Olsson B, Palmer J, Jonson B. Diagnostic evaluation of planar and tomographic ventilation/perfusion lung images in patients with suspected pulmonary emboli. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2004;24:249-56.
104. Van Rossum A.B., Pattynama P.M.T., Mallens W.M.C. Hermans J and Heijerman H.G.M. Can helical CT replace scintigraphy in the diagnostic process in suspected pulmonary embolism? A retrospective-prospective cohort study focusing on total diagnostic yield. *Eur. Radiol* 1998;8:90-96.
105. Jögl J, Markstad H, Tufvesson E, Bjermer L, Bajc M. The added value of hybrid ventilation/perfusion SPECT/CT in patients with stable COPD or apparently healthy smokers. *Cancer*. suspected CT findings in the lungs are common when hybrid imaging is used. *International Journal of COPD*. 2014;18:25-30.
106. Bajc M, Miniatti M, Jögl J, Stein PD. Perfusion SPECT in patients with suspected pulmonary embolism. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40(9):1432-7.

107. Coackley AJ. Timing of ventilation perfusion scanning. *Eur J Nucl Med* 1995;22:1099-1100.
108. Palla A, Bellina CR, Marini C, Pazzagli M, Giuntini C. a non-invasive, quantitative method to demonstrate the early effects of therapy in acute pulmonary embolism. *Eur J Nucl Med*. 2001;28:1605-9.
109. Barrit DW, Jordan SC. Anticoagulant treatment of pulmonary embolism: a case controlled study. *Lancet* 1960;1:1309-12.
110. Lu Y, Lorenzoni A, Fox JJ, Rademaker J, Vander Els N, Grewal RK et al. Noncontrast Perfusion Single-Photon Emission CT/CT Scanning. *Chest* 2014;145(5):1079-88.

II. ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1-1. Factores de riesgo de patología tromboembólica y tríada de Virchow. de Dale et al. ¹**Pág. 12.**

Tabla1-2. Tasas de mortalidad en el caso del TEP agudo no diagnosticado¹.....**Pág. 13.**

Tabla 1-3. Escala de Wells clínica para predecir la probabilidad de tromboembolismo pulmonar de Álvarez Dobaño et al. ¹¹.....**Pág. 17.**

Tabal 1-4. Criterios de Wicki para predecir la probabilidad de TEP, de Álvarez Dobaño et al. ²⁵.....**Pág. 18.**

Tabla 1-5. Recomendaciones en la estrategia diagnóstica del TEP de Torbicki A. et al. ²⁶.....**Pág. 21.**

Tabla 1-6. Resultados del tratamiento trombolítico en pacientes de alto riesgo según el estudio de Wan y colaboradores ⁹⁵.....**Pág. 43.**

Tabla 3-1. Cálculo del tamaño muestral para una sensibilidad=0,97 y una especificidad=0,91-0,98.....**Pág. 53.**

Tabla 3-2. Dosis por órganos y dosis efectiva asociada de la administración de ^{99m}Tc-DTPA aerosol y de ^{99m}Tc-MAA endovenoso.....**Pág. 73-4.**

Tabla 3-3. Características del equipo de detección TC.....**Pág. 75.**

Tabla 3-4. Condiciones de la exploración TC.....**Pág. 76.**

Tabla 3-5. Estimación de la dosis para la exploración TC.....**Pág. 77.**

Tabla 4-1. Análisis estadístico descriptivo univariante.....**Pág. 82.**

Tabla 4-2. Prueba de contraste para los estudios indeterminados...**Pág. 83.**

Tabla 4-3. Sensibilidad, especificidad e intervalo de confianza del 95% para todas las técnicas y en todos los grupos estudiados.....**Pág. 84-5.**

Tabla 4-4. Sensibilidad, especificidad, VPN, VPP e intervalo de confianza del 95% para todas las técnicas en la muestra global.....**Pág. 86.**

Tabla. 4-5. Comparación de las AUC de las curvas ROC para la muestra global.....**Pág. 88.**

Tabla 4-6. Sensibilidad, especificidad, VPN, VPP e intervalo de confianza del 95% para todas las técnicas en la muestra global con seguimiento superior a 3 meses.....**Pág. 88.**

Tabla. 4-7. Comparación de las AUC de las curvas ROC para la muestra global con seguimiento superior a los 3 meses.....**Pág. 90.**

Tabla 4-8. Sensibilidad, especificidad, VPN, VPP e intervalo de confianza del 95% para todas las técnicas en la muestra de los pacientes con V planar.....**Pág. 90.**

Tabla 4-9. Sensibilidad, especificidad, VPN, VPP e intervalo de confianza del 95% para todas las técnicas en la muestra de los pacientes sin V planar.....**Pág. 91.**

Tabla. 4-10. Comparación de las AUC de las curvas ROC para la muestra de los pacientes sin estudio de V planar.....**Pág. 91.**

Tabla 4-11. Sensibilidad, especificidad, VPN, VPP e intervalo de confianza del 95% para todas las técnicas en la muestra de los pacientes con CI.....**Pág. 93.**

Tabla 4-12. Comparación de las AUC de las curvas ROC para la muestra de los pacientes con CI.....**Pág. 94.**

Tabla 4-13. Sensibilidad, especificidad, VPN, VPP e intervalo de confianza del 95% para todas las técnicas en la muestra de los pacientes sin CI.....**Pág. 95.**

Tabla 4-14. Comparación de las AUC de las curvas ROC para la muestra de los pacientes sin CI.....**Pág. 95.**

Tabla 4-15. Sensibilidad, especificidad, VPN, VPP e intervalo de confianza del 95% para todas las técnicas en la muestra de los pacientes sin V planar y con CI.....**Pág. 97.**

Tabla 4-16. Sensibilidad, especificidad, VPN, VPP e intervalo de confianza del 95% para todas las técnicas en la muestra de los pacientes sin V planar y sin CI.....**Pág. 97.**

Tabla. 4-17. Comparación de las AUC de las curvas ROC para la muestra de los pacientes sin estudio de V planar y sin CI.....**Pág. 99.**

Tabla. 4-18. Comparación de las AUC de de las curvas ROC para la muestra de los pacientes sin estudio de V planar y con CI.....**Pág. 99.**

Tabla 4-19. Relación de pacientes discordantes.....**Pág. 101.**

Tabla 4-20. Hallazgos secundarios de la TC.....**Pág. 103-5.**

III. ÍNDICE DE FIGURAS

Fig. 1-1. Rudolf Ludwig Karl Virchow (13 de octubre de 1821, Schivelbein, Pomerania, Prusia-5 de septiembre de 1902, Berlín, Alemania).....**Pág. 11.**

Fig. 1-2. Mortalidad del TEP agudo. En EEUU se estima un total de 200.000 muertes causadas por el TEP agudo, aunque sólo 13.000 (6%) son en pacientes que han recibido tratamiento. La mayoría de casos (94%) de fallecimiento por TEP agudo no han recibido tratamiento porque no fueron diagnosticados. de Dalen et Alpert ^{1, 12}.....**Pág. 14.**

Fig. 1-3. Algoritmo diagnóstico para determinar la probabilidad clínica pre-test de sufrir un TEP agudo. de Wells et al. ²³.....**Pág. 17.**

Fig. 1-4. Algoritmo diagnóstico del TEP agudo de Álvarez Dobaño et al. ¹¹.....**Pág. 19.**

Fig. 1-5. Algoritmo diagnóstico propuesto por la Sociedad Europea de Cardiología. De Torbicki A. et al. ²⁶.....**Pág. 20.**

Fig. 1-6. Estudio gammagráfico planar de perfusión pulmonar con macroagregados de albúmina marcada con 99mTc en ocho proyecciones que muestra un patrón normal.....**Pág. 26.**

Fig. 1-7. Angiografía de arterias pulmonares por TC multidetector de 64 coronas. Defecto de repleción endoluminal en arteria pulmonar izquierda rellena de contraste. Imágenes cedidas por el Servicio de Radiología del H.U. Germans Trias i Pujol.....**Pág. 30.**

Fig. 1-8. Defectos de repleción masiva en arterias pulmonares, más evidentes en la derecha, y obstrucción de ramas lobares y segmentarias con ausencia de relleno vascular en las zonas distales correspondientes, compatible con embolismo pulmonar agudo. (<http://www.mbeneumologia.org/mbe/bancoimagenes/imagenBig.aspx?id=216>).....**Pág. 32.**

Fig. 1-9. David Kuhl y el scanner Mark II. ⁶⁷**Pág. 33.**

Fig. 1-10. Gammacámara rotacional SPECT modelo Searle: SPECT dedicada a estudios cerebrales (imagen de la izquierda). Sistema SPECT de cuerpo entero (imagen de la derecha). Invención de Jaszczak ⁶⁷**Pág. 34.**

Fig. 1-11. Estudio experimental del SPECT de V/P pulmonar en cerdos embolizados por Bajc y colaboradores ⁷¹**Pág. 35.**

Fig. 1-12. Tomógrafo computerizado de Transmisión-Emisión propuesto por Mirshanov para la detección simultánea de SPECT/TC con semiconductores en tándem y detectores de centelleo en línea ⁸⁰**Pág. 36.**

Fig. 1-13. a. A la izquierda esquema del prototipo SPECT-TC de Hasegawa y colaboradores. A la derecha, Hasegawa y su prototipo 80. **b.** Imagen de un estudio miocárdico de perfusión con ^{99m}Tc-sestamibi de un cerdo, en rojo, superpuesto sobre las imágenes de la TC en escala de grises ⁸⁰**Pág. 37.**

Fig. 1-14. Prototipo SPECT-TC configurado en UCSF por GE 9800 Quick CT y detector único BE XR/T SPECT. La mesa extendible y el soporte externo de la mesa permiten la adquisición SPECT y TC sin mover al paciente del sistema ⁸⁰**Pág. 38.**

Fig. 1-15. Equipo SPECT-TC Symbia T2 de Siemens.....**Pág. 39.**

Fig. 1-16. Estudio SPECT de perfusión miocárdica con ^{99m}Tc-sestamibi de un varón de 66 años con dolor torácico atípico. Las imágenes superiores reconstruidas por retroproyección filtrada y sin corrección de atenuación y las imágenes inferiores reconstruidas mediante reconstrucción iterativa y corregidas por atenuación en base a la imagen de transmisión por rayos-X. El estudio convencional (superior) muestra un defecto en la pared inferior. El estudio corregido por atenuación (inferior) resulta reportado como normal como se confirmó en el cateterismo cardíaco ⁸⁰**Pág. 40.**

Fig. 1-17. Imagen de fusión SPECT-TC con ^{99m}Tc-sestamibi que muestra claramente la localización de un adenoma de paratiroides izquierdo. Imagen cedida por el Servicio de Medicina Nuclear del H.U. Germans Trias i Pujol.....**Pág. 41.**

Fig. 3-1. Ejemplo de estimación del área bajo la curva ROC a partir de la sensibilidad y la especificidad.....**Pág. 52.**

Fig. 3-2. Sistema Venticis® II.....**Pág. 57.**

Fig.3-3. Administración endovenosa de 99mTc-MAA en gammacámara.....**Pág. 59.**

Fig. 3-4. Topograma de la región torácica a estudiar.....**Pág. 61.**

Fig. 3-5. Bomba de infusión endovenosa del CI.....**Pág. 62.**

Fig. 3-6. Diagrama del proceso de adquisición de los estudios SPECT-TC de V/P pulmonar con y sin CI.....**Pág. 63.**

Fig. 3-7. Estudio SPECT de V/P pulmonar positivo para TEP. En la parte superior estudio de ventilación normal. En la línea central estudio de P pulmonar que muestra defectos de perfusión segmentarios y subsegmentarios de distribución vascular. En la línea inferior imágenes de fusión de V/P que muestran las discordancias entre ambos estudios. Las imágenes corresponden a un paciente varón de 45 años, sin alergias medicamentosas conocidas, que consulta por un dolor torácico en hemitórax izquierdo que no mejora con el tratamiento analgésico. En la radiografía de tórax destacan atelectasias bibasales y presenta un valor de dímero-D de 4823 ng/dL. Además la Eco-doppler de EEII confirmó una TVP en la vena poplítea derecha. El paciente recibió tratamiento anticoagulante durante seis meses sin complicaciones durante el seguimiento de 30 meses.....**Pág. 65.**

Fig. 3-8. Estudio CTA indeterminado. A. (Flecha), se observa un defecto de repleción pegado a la pared. B. (Flecha), se observa un relleno insuficiente de los vasos distales que podrían ser motivos técnicos, por lo que el estudio no es concluyente. Las imágenes del parénquima pulmonar (C) muestran múltiples nódulos pulmonares compatibles con metástasis. El estudio corresponde a una paciente mujer de 66 años, sin alergias medicamentosas conocidas, con antecedentes de neoplasia de recto-sigma estadio IV que ingresa por picos febriles, aumento progresivo de la disnea sin otra sintomatología asociada. Finalmente, el estudio SPECT-TC fue informado como negativo para TEP sin que realizara tratamiento anticoagulante, en el seguimiento a los 12 meses no se evidenció patología tromboembólica. Finalmente la paciente fue éxitus por su patología de base.....**Pág. 68.**

Fig. 4-1. Gráfico de las curvas ROC para las tres pruebas en la muestra global.....**Pág. 87.**

Fig. 4-2. Gráfico de las curvas ROC para las tres pruebas en la muestra global con seguimiento superior a los 3 meses.....**Pág. 89.**

Fig. 4-3. Gráfico de las curvas ROC para las tres pruebas en la muestra de los pacientes sin estudio de V planar.....**Pág. 92.**

Fig. 4-4. Gráfico de las curvas ROC para las tres pruebas en la muestra de los pacientes con CI.....**Pág. 94.**

Fig. 4-5. Gráfico de las curvas ROC para las tres pruebas para la muestra de los pacientes sin CI**Pág. 96.**

Fig. 4-6. Gráfico de las curvas ROC para las tres pruebas en la muestra de los pacientes sin estudio de V planar y sin CI**Pág. 98.**

Fig. 4-7. Gráfico de las curvas ROC para las tres pruebas en la muestra de los pacientes sin estudio de V planar y con CI**Pág. 100.**

Fig. 4-8. Fig.3A. Estudio SPECT de V de características normales. Fig.3B. El estudio SPECT de P no muestra defectos de perfusión segmentarios ni subsegmentarios discordantes con el estudio de ventilación. Fig.3C. Imagen representativa de la CTA que muestra un defecto de repleción intraluminal de características agudas en la arteria del lóbulo pulmonar superior izquierdo. Fig.3D. Imagen SPECT P/TC de perfusión. Las imágenes corresponden a una paciente mujer de 54 años de edad que fue hospitalizada debido a un dolor torácico atípico que fue tratado como miopericarditis. Después de una semana de tratamiento intrahospitalario la ecocardiografía mostraba signos persistentes de disfunción del Ventrículo derecho. Se le realizó una RM que sospechaba un TEP y se solicitó un estudio SPECT-TC de V/P pulmonar para confirmar las sospechas.....**Pág. 102.**

IV. RELACIÓN DE ABREVIATURAS

CI: Contraste yodado.

CIPR: Comisión internacional de Protección Radiológica.

CTA: Angiografía por Tomografía Computarizada.

2D: Dos dimensiones.

3D: Tres Dimensiones.

E: especificidad.

EEII: Extremidades inferiores.

EUA: Estados Unidos de América.

H.U.: Hospital Universitario.

ICOPER: Registro del Tromboembolismo pulmonar cooperativo internacional.

IR: Insuficiencia Renal.

MDA: Aglutinación de látex en plasma.

P: Perfusión.

S: Sensibilidad.

Simpli RED: Aglutinación en sangre total.

SPECT: Single photon emisión tomography.

SPECT/TC: Single photon emisión tomography/Tomografía computarizada

TC: Tomografía computarizada.

TCMD: Tomografía computarizada multidetector.

TEP: Tromboembolismo pulmonar.

TVP: Trombosis Venosa Profunda.

UCSF: Universidad de California de San Francisco.

V: Ventilación.

VIDAS: Determinación del dímero-D por enzimoimmunoanálisis rápido.

V/P: Ventilación/Perfusión.

VPN: Valor predictivo negativo.

VPP: Valor predictivo positivo.

Anexos

Anexo 1. Dosimetría



ESTIMACIÓN DE LA DOSIS RECIBIDA POR UN PACIENTE TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE UN RADIOFÁRMACO MARCADO CON ^{99m}Tc

Datos de Partida:

Radiofármaco administrado: Administración de **925 MBq** (25 mCi), de aerosol de ^{99m}Tc -DTPA, por vía aérea, y de **222 MBq** (6 mCi) de ^{99m}Tc MAA por vía intravenosa.

Exploración Realizada: Gammagrafía Pulmonar.

Centro en el que se ha realizado la exploración: Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Carretera de Canyet s/n. 08916 Badalona

Médico peticionario informe: Dr. Adolf M^a Rubio Goday

Estimación dosimétrica

Se han utilizado los modelos detallados por la Comisión Internacional de Protección Radiológica (CIPR) en sus publicaciones número 53 y 80.

Aerosoles marcados con ^{99m}Tc (eliminación pulmonar rápida)

En el caso de inhalación de aerosoles de partículas con un diámetro inferior a 2-3 μm , la deposición se realiza principalmente en los alveolos. En función de la solubilidad de las partículas, los tiempos de retención varían, siendo mayores para las partículas poco solubles o insolubles (p.e. soluciones de albúmina), y menor para las fácilmente solubles (p.e. DTPA)

En este caso el aerosol inhalado ha sido preparado a partir de DTPA, cuyo semiperiodo biológico en los pulmones es de 60-80 minutos en pacientes estándar no fumadores. Para pacientes fumadores o con enfermedad pulmonar este semiperiodo es inferior. Para esta estimación dosimétrica se ha utilizado un valor de 60 minutos, tal como se realiza en la publicación 80 de la CIPR.

Para un paciente adulto, los órganos que reciben una mayor dosis por unidad de actividad administrada son la pared de la vejiga ($4,7\text{E}-02$ mGy/MBq) y los pulmones ($1,7\text{E}-02$ mGy/MBq) El factor de dosis efectiva, utilizando los factores de ponderación de la publicación 60 de la CIPR, es de $6,1\text{E}-03$ mSv/MBq.

Macroagregados de albúmina marcados con ^{99m}Tc

En el caso de la administración intravenosa de agregados producidos a partir la

albúmina humana con diámetros típicos de 50 μm , éstos quedan inmediata y completamente atrapados en los arteriolas y capilares de los pulmones. Según el modelo de la CIPR, el semiperiodo biológico en los pulmones es de 60 minutos (fracción 0,85) y de 3 días (fracción 0,15 restante).

Para un paciente adulto, los órganos que reciben una mayor dosis por unidad de actividad administrada son el hígado ($1,6\text{E}-02$ mGy/MBq) y los pulmones ($6,6\text{E}-02$ mGy/MBq). El factor de dosis efectiva, utilizando los factores de ponderación de la publicación 60 de la CIPR, es de $1,1\text{E}-02$ mSv/MBq.

Resultados

Teniendo en cuenta lo indicado anteriormente, para el caso de la administración de 925 MBq de aerosol de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA por vía aérea, las dosis que se reciben los órganos de un paciente estándar, y la dosis efectiva asociada, son del orden de los indicados a continuación.

Radiofármaco	Aerosol DTPA	MAA
Organo	Dosis (mGy)	
Glándulas Suprarrenales	1,94	1,51
Vejiaga	43,48	1,93
Superficies Oseas	1,76	1,13
Cerebro	--	0,20
Mama	1,76	1,11
Vesícula Biliar	--	1,24
Estómago	1,57	0,82
Intestino Delgado	1,94	0,44
Colon	2,27	0,42
Intestino Grueso Sup.	1,76	0,49
Intestino Grueso Inf.	2,96	0,36
Corazón	--	2,13
Riñones	3,79	0,82
Hígado	1,76	3,55
Pulmones	15,73	14,65
Músculo	--	0,62
Esófago	--	1,35
Ovarios	3,05	0,40
Páncreas	1,94	1,24
Médula Osea Roja	2,50	0,71
Piel	--	0,33
Bazo	1,76	0,91
Testículos	1,94	0,24
Tiroides	0,92	0,56

Radiofármaco	Aerosol DTPA	MAA
Utero	5,46	0,49
Timo	--	1,35
Otros Organos	1,67	0,62
Dosis Efectiva (mSv): (ICRP 60)	5,64	2,44

Barcelona, 31 de marzo de 2015



Fdo.: Jesús Fernández Tallón
- Director Div. Instal. Radiactivas -



Fdo.: Josep Baró I Casanovas
- Experto en Radiofísica Hospitalaria -

ESTIMACIÓN DE LA DOSIS RECIBIDA POR UN PACIENTE COMO CONSECUENCIA DE LA EXPLORACIÓN REALIZADA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARI GERMANS TRIAS I PUJOL – INSTITUT CATALÀ DE LA SALUT, SITA EN CTRA. DEL CANYET, S/N - 08916 BADALONA (BARCELONA)

1. INTRODUCCIÓN

Se ha realizado una estimación de la dosis impartida al paciente (dosis efectiva) debida a la realización de una **prueba diagnóstica de pulmón**. La exploración ha sido efectuada en el Hospital Universitari Germans Trias i Pujol – Institut Català de la Salut.

Dicha estimación se ha realizado a partir de los datos proporcionados por el propio centro donde se llevó a cabo la exploración, de los datos obtenidos en el control de calidad del equipo y de la aplicación empleada en la estimación de dosis, *Ctdosimetry v.1.0.4*, la cual ha sido desarrollada por ImPACT - Departamento de Física Médica del Hospital St George (Londres) basándose en las tablas dosimétricas de la publicación NRPB-SR250. Dicha aplicación se basa en técnicas de simulación de Monte-Carlo y en recomendaciones de las publicaciones nº 34 (1982) y nº 103 (2007) de la *International Commission of Radiological Protection (ICRP)*.

2. IDENTIFICACIÓN DEL EQUIPO Y CARACTERÍSTICAS DE LA EXPLORACIÓN

El equipo de radiodiagnóstico utilizado para llevar a cabo la exploración de TC es el siguiente:

COMPONENTES DEL EQUIPO	DATOS TÉCNICOS DEL EQUIPO
Generador	Fabricante: SIEMENS Modelo: SOMATOM EMOTION DUO Nº de serie: 38317
Tubo	Fabricante: SIEMENS Modelo: DURA 352 MV Nº de serie: 100625000

A continuación se detallan las condiciones en que se llevó a cabo la exploración de TC:

TIPO EXPLORACIÓN	Modo	Tensión (kV)	Carga (mAs)	Longitud exploración (mm)	Colimación (mm)	Pitch
Topograma inicial	Topograma	110	36	256	2 (1x2)	1
TC pulmonar	Axial	110	86	280	3 (1.5x2)	1

3. ESTIMACIÓN DE LA DOSIS

Los resultados obtenidos son los siguientes:

TIPO EXPLORACIÓN	Dosis efectiva (mSv)
Topograma inicial	1.2
TC pulmonar	3.2
TOTAL	4.4

Barcelona, 31 de marzo de 2015



Fdo.: Josep Baró
- Espec. en Radiofísica Hospitalaria -

P.A.

Fdo.: Marta Río
- Técnica Espec. en Prot. Radiológica -

ImpACT CT Patient Dosimetry Calculator

Version 1.0.4 27/05/2011

Scanner Model:		
Manufacturer:	Siemens	▼
Scanner:	Siemens Emotion Duo	▼
kV:	110	▼
Scan Region:	Body	▼
Data Set	MCSET20	
Current Data	MCSET20	
Scan range		
Start Position	43	cm
End Position	68,5	cm

Organ weighting scheme	ICRP 103	▼
------------------------	----------	---

Acquisition Parameters:		
Tube current	36	mA
Rotation time	1	s
Spiral pitch	1	
mAs / Rotation	36	mAs
Effective mAs	36	mAs
Collimation	2	▼ mm
Rel. CTDI	0,974484 0,97	at selected collimation
CTDI (air)	20,451 20,5	mGy/100mAs
CTDI (soft tissue)	21,9	mGy/100mAs
w_r CTDI _w	6,3757 6,4	mGy/100mAs

CTDI _w	2,3	mGy
CTDI _{vol}	2,3	mGy
DLP	59	mGy.cm

Organ	w_T	H_T (mGy)	$w_T \cdot H_T$
Gonads	0,08	0,0023	0,00018
Bone Marrow	0,12	0,87	0,1
Colon	0,12	0,016	0,0019
Lung	0,12	3,4	0,41
Stomach	0,12	0,31	0,038
Bladder	0,04	0,00087	0,000035
Breast	0,12	2,7	0,33
Liver	0,04	0,48	0,019
Oesophagus (Thymus)	0,04	4,2	0,17
Thyroid	0,04	0,51	0,02
Skin	0,01	0,62	0,0062
Bone Surface	0,01	1,8	0,018
Brain	0,01	0,019	0,00019
Salivary Glands (Brain)	0,01	0,019	0,00019
Remainder	0,12	0,85	0,1
Not Applicable	0	0	0
Total Effective Dose (mSv)			1,2

Remainder Organs	H_T (mGy)
Adrenals	0,59
Small Intestine	0,017
Kidney	0,12
Pancreas	0,46
Spleen	0,35
Thymus	4,2
Uterus / Prostate (Bladder)	0,0021
Muscle	0,66
Gall Bladder	0,14
Heart	3,3
ET region (Thyroid)	0,51
Lymph nodes (Muscle)	0,66
Oral mucosa (Brain)	0,019
Other organs of interest	H_T (mGy)
Eye lenses	0,034
Testes	0,000055
Ovaries	0,0045
Uterus	0,0033
Prostate	0,00087

Scan Description / Comments	Topograma previo a la exploración
-----------------------------	-----------------------------------

ImPACT CT Patient Dosimetry Calculator

Version 1.0.4 27/05/2011

Scanner Model:	
Manufacturer:	Siemens ▼
Scanner:	Siemens Emotion Duo ▼
kV:	110 ▼
Scan Region:	Body ▼
Data Set	MCSET20
Current Data	MCSET20
Scan range	
Start Position	42 cm
End Position	70 cm

Organ weighting scheme	ICRP 103 ▼
------------------------	------------

Acquisition Parameters:		
Tube current	86	mA
Rotation time	1	s
Spiral pitch	1	
mAs / Rotation	86	mAs
Effective mAs	86	mAs
Collimation	3	mm ▼
Rel. CTDI	1,01491 1,01	at selected collimation
CTDI (air)	21,300 21,3	mGy/100mAs
CTDI (soft tissue)	22,8	mGy/100mAs
n CTDI _w	6,6402 6,6	mGy/100mAs

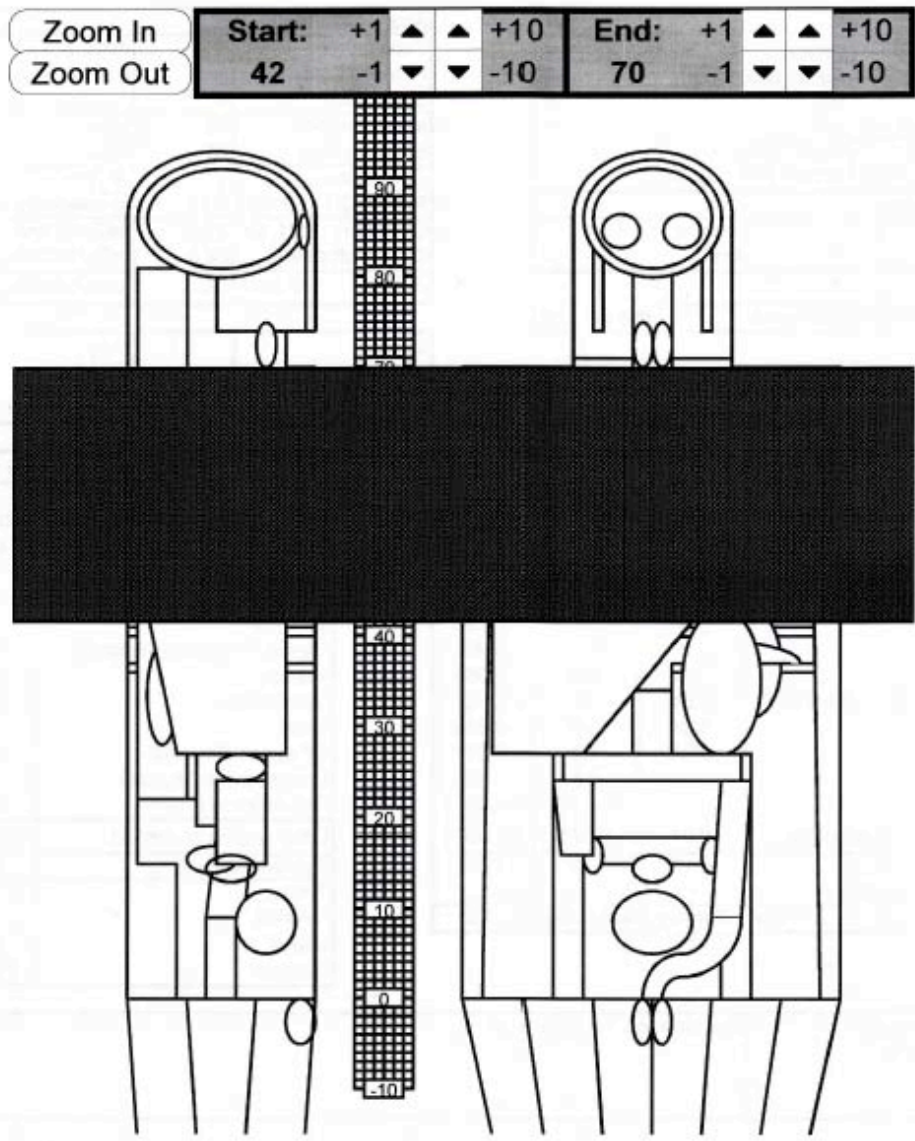
CTDI _w	5,7	mGy
CTDI _{vol}	5,7	mGy
DLP	160	mGy.cm

Organ	w _T	H _T (mGy)	w _T ·H _T
Gonads	0,08	0,0066	0,00053
Bone Marrow	0,12	2,3	0,27
Colon	0,12	0,047	0,0056
Lung	0,12	8,8	1,1
Stomach	0,12	1	0,12
Bladder	0,04	0,0025	0,0001
Breast	0,12	6,9	0,83
Liver	0,04	1,7	0,069
Oesophagus (Thymus)	0,04	10	0,42
Thyroid	0,04	1,9	0,076
Skin	0,01	1,8	0,018
Bone Surface	0,01	4,8	0,048
Brain	0,01	0,071	0,00071
Salivary Glands (Brain)	0,01	0,071	0,00071
Remainder	0,12	2,3	0,28
Not Applicable	0	0	0
Total Effective Dose (mSv)			3,2

Remainder Organs	H _T (mGy)
Adrenals	2
Small Intestine	0,052
Kidney	0,36
Pancreas	1,4
Spleen	1,1
Thymus	10
Uterus / Prostate (Bladder)	0,0063
Muscle	1,8
Gall Bladder	0,43
Heart	8,5
ET region (Thyroid)	1,9
Lymph nodes (Muscle)	1,8
Oral mucosa (Brain)	0,071
Other organs of interest	H_T (mGy)
Eye lenses	0,13
Testes	0,00014
Ovaries	0,013
Uterus	0,01
Prostate	0,0025

Scan Description / Comments	Exploración TC pulmonar
-----------------------------	-------------------------

© Nicholas Keat for ImPACT, 2000-2011
 Imaging Performance Assessment of CT Scanners, an MHRA Evaluation centre
<http://www.impactscan.org>



NRPB CT Dosimetry Phantom, from NRPB SR250