

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



**PAPEL DE LA TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTARIZADA
MULTIDECTOR EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL
PULMONAR CRÓNICA**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

Patricia Díez Martínez

Bajo la dirección de la doctora

María Luisa Vega González

Madrid, 2013

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



PAPEL DE LA TOMOGRAFÍA AXIAL
COMPUTERIZADA MULTIDETECTOR
EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL
PULMONAR CRÓNICA

TESIS DOCTORAL

Patricia Díez Martínez

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

TÍTULO: PAPEL DE LA TOMOGRAFÍA AXIAL
COMPUTERIZADA MULTIDECTOR EN LA
HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR CRÓNICA

AUTOR: PATRICIA DÍEZ MARTÍNEZ

DIRECTORA DE TESIS: Prof. Dra. D^a. MARÍA LUISA VEGA
GONZÁLEZ

Madrid, Mayo 2012

AGRADECIMIENTOS

Gracias infinitas a la directora de esta tesis Dra. Marisa Vega, por su bien hacer, su ayuda desinteresada, su energía y su excelencia radiológica; por su capacidad para hacer posible lo difícil con una gran sonrisa.

A las Doctoras Ma Antonia Sánchez Nistal y Pilar Escribano, por todo el conocimiento que me transmitieron de la hipertensión pulmonar, por su paciencia en esta tesis y las millones de horas dedicadas. Sin ellas este trabajo no habría sido posible.

A todos los que me enseñaron a ver en blanco, negro y gris, especialmente los doctores Paco Grajera, Yolanda Revilla y Araceli Muñoz. A los mejores colegas de aprendizaje, los doctores Laín Ibáñez, Verónica Muñoz, Elena Álvarez y Noelia Arévalo. Al Dr. Eduardo Crespo, por enseñarme otra forma de ver la radiología y la vida.

Gracias mis “padres canadienses” André y Daniele por hacerme sentir su hija. A mi compañero de vida y de profesión, el Dr. Antoine Montplaisir, con su

inteligencia abrumante me ha acompañado durante la escritura de esta tesis, ayudándome a estructurarla, dándome coraje, fuerza y todo su amor.

A mi hermano Pablo, te admiro y te quiero. A mis padres Luis y Begoña, padres inmejorables y ejemplo a seguir en todos los aspectos, gracias por enseñarme a pensar, a sentir, a mejorar cada día, gracias por estar siempre a mi lado.

A Antoine Montplaisir, je t'aime

ÍNDICE

| | |
|--|----|
| ABREVIATURAS | 17 |
| <u>1. INTRODUCCIÓN</u> | 21 |
| 1.1. DEFINICIÓN DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR ... | 23 |
| 1.2. EPIDEMIOLOGÍA | 24 |
| 1.3. CLASIFICACIÓN DE HAP | 30 |
| 1.4. BIOPATOLOGÍA DE HAP | 32 |
| 1.5. EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA Y PRONÓSTICA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR | 40 |
| 1.5.1. Estrategia diagnóstica..... | 40 |
| 1.5.2. Diagnóstico diferencial y evaluación pronóstica..... | 42 |
| 1.5.3. Indicadores de mortalidad..... | 47 |
| 1.6. HALLAZGOS GENERALES EN TCMD DE LA HAP | 49 |
| 1.7. DESCRIPCIÓN DE LOS GRUPOS ETIOLÓGICOS DE LA HAP Y DE LOS HALLAZGOS PROPIOS DE CADA GRUPO EN TCMD | 53 |
| <u>1.7.1 HAP arterial</u> | 53 |
| 1.7.1.1. Idiopática..... | 53 |
| - E. Venoclusiva..... | 54 |

| | |
|---|----|
| - Hemangiomas capilar pulmonar..... | 56 |
| 1.7.1.2. Colagenosis..... | 57 |
| 1.7.1.3. HAP secundaria a hipertensión portal..... | 61 |
| 1.7.1.4. HAP asociada a fármacos y drogas | 62 |
| 1.7.1.5 HAP relacionada con VIH. | 62 |
| <u>1.7.2.HAP en cardiopatías.....</u> | 63 |
| <u>1.7.3. HAP asociada a enfermedades del pulmón o hipoxemia.....</u> | 66 |
| <u>1.7.4. HAP tromboembólica crónica (HAPTE).....</u> | 68 |
| - Introducción y patogénesis..... | 68 |
| - Signos TCMD de la HAPTE..... | 69 |

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....79

2.1. HIPÓTESIS.....81

2.2 OBJETIVO GENERAL.....81

2.3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....82

3. MATERIAL Y MÉTODOS.....83

3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.....85

3.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO.....86

3.3. RECOGIDA Y ALMACENAMIENTO DE DATOS.....86

| | |
|---|----|
| 3.4. MATERIAL Y METODOLOGÍA | 86 |
| <u>3.5.1. Variables clínicas</u> | 87 |
| a) Demográficas..... | 87 |
| b) Epidemiológicas..... | 87 |
| c) Clínicas..... | 87 |
| d) Hemodinámicas..... | 88 |
| e) Ecocardiografía..... | 88 |
| f) Pruebas funcionales respiratorias..... | 89 |
| g) Gasometría arterial basal..... | 90 |
| h) Gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión..... | 90 |
| <u>3.5.2. Protocolo TCMD</u> | 90 |
| <u>3.5.3. Variables radiológicas TCMD</u> | 91 |
| a) Alteraciones parenquimatosas..... | 91 |
| b) Alteraciones mediastínicas..... | 93 |
| c) Cavidades cardíacas..... | 95 |
| d) Arterias pulmonares..... | 97 |
| e) Vena cava..... | 98 |
| <u>3.5.4. Tratamiento estadístico de datos</u> | 98 |

| | |
|---|-----|
| <u>4. RESULTADOS</u> | 101 |
| 4.1. RESULTADOS DEL ESTUDIO DESCRIPTIVO | 105 |
| <u>4.1.1. Variables clínicas</u> | 105 |
| <u>4.1.2. Variables radiológicas TCMD</u> | 109 |
| a) alteraciones parenquimatosas..... | 111 |
| b) Alteraciones mediastínicas..... | 113 |
| c) Cavidades cardiacas..... | 113 |
| d) Arterias pulmonares..... | 115 |
| e) Vena cava..... | 115 |
| f) TCMD en HAPTE..... | 116 |
| 4.2. RESULTADOS DEL ESTUDIO DE CORRELACIÓN | 118 |
| <u>4.2.1. Correlacion de la etiología con variables radiológicas</u> | 118 |
| <u>4.2.2. Alteraciones parenquimatosas</u> | 122 |
| <u>4.2.3. Alteraciones mediastínicas</u> | 129 |
| <u>4.2.4. Alteraciones cavidades cardiacas</u> | 130 |
| <u>4.2.5. Alteraciones vena cava inferior</u> | 135 |
| <u>4.2.6. Alteraciones arteria pulmonar principal</u> | 136 |
| <u>4.2.7. Variaciones en la HAPTE antes y después de la</u> <u>tromboendarterectomía</u> | 137 |
| <u>4.2.8. Resumen de correlaciones entre variables clínicas y TC</u> | 140 |

| | |
|---|-----|
| <u>5. DISCUSIÓN</u> | 141 |
| 5.1. Hallazgos en TCMD que permiten diferenciar grupos etiológicos.... | 144 |
| 5.2. Trascendencia de las alteraciones del parénquima pulmonar..... | 149 |
| 5.3. Valor de la detección de derrame pericárdico en TCMD | 152 |
| 5.4. Significado de dilatación de cavidades cardiacas derechas en TCMD.. | 154 |
| 5.5. Importancia de la dilatación de la APP en TCMD..... | 156 |
| 5.6. HAPTE en TCMD..... | 158 |
| 5.7. Proposición de un nuevo papel del TCMD en los algoritmos de manejo de la HAP..... | 162 |
| 5.8. Limitaciones del estudio..... | 164 |
| <u>6. CONCLUSIÓN</u> | 167 |
| <u>7. BIBLIOGRAFÍA</u> | 173 |

ABREVIATURAS

| | |
|--------|---|
| HAP: | Hipertensión arterial pulmonar |
| PAP: | Presión arterial pulmonar |
| PAPm: | Presión arterial pulmonar media |
| mmHg: | milímetros de mercurio |
| Q: | flujo |
| RVP: | Resistencia vascular pulmonar |
| HAPTC: | Hipertensión arterial pulmonar tromboembólica |
| HAPI: | Hipertensión arterial pulmonar idiopática |
| REHAP: | Registro Español de Hipertensión Pulmonar |
| VIH: | Virus de la inmunodeficiencia humana |
| TGF: | Factor de crecimiento transformador |
| EPOC: | Enfermedad pulmonar obstructiva crónica |
| TEP: | Tromboembolismo pulmonar |
| VD: | Ventrículo derecho |
| NO: | Óxido nítrico |
| GC: | Gasto cardiaco |
| HAPF: | Hipertensión arterial pulmonar familiar |
| IC: | Índice cardiaco |
| BNP: | Proteína natriurética tipo B |
| ECA: | Enzima convertidora de la angiotensina |
| EPVO: | Enfermedad pulmonar venooclusiva |
| HCP: | Hemangiomas capilar pulmonar |

| | |
|--------|---|
| ETT: | Ecocardiografía transtorácica |
| ETE: | Ecocardiografía transesofágica |
| CCD: | Cateterismo cardiaco derecho |
| AAN: | Anticuerpos antinucleares |
| CC: | Cardiopatía congénita |
| PEP: | Presión de enclavamiento pulmonar |
| PFP: | Pruebas de función pulmonar |
| RM: | Resonancia magnética |
| RMC: | Resonancia magnética cardiaca |
| TCAR: | Tomografía computerizada de alta resolución |
| THH: | Telangiectasia hemorrágica hereditaria |
| V/Q: | ventilación/perfusión |
| T6M: | Test de caminar 6 minutos |
| SatO2: | saturación arterial de oxígeno |
| TCMD: | Tomografía computerizada multidetector |
| CF: | clase funcional |
| PSP: | Presión sistólica pulmonar |
| VI: | Ventrículo izquierdo |
| VCS: | Vena cava superior |
| VCI: | Vena cava inferior |
| MIP: | Maximum intensity projection |
| MinIP: | Minimum intensity projection |
| APP: | Arteria pulmonar principal |
| DAD: | daño alveolar difuso |

| | |
|---------|---|
| BONO: | Bronquiolitis obliterante con neumonía organizada |
| FPI: | Fibrosis pulmonar idiopática |
| HU12O: | Hospital Universitario Doce de Octubre |
| UHAP: | Unidad de Hipertensión pulmonar |
| Kg: | Kilogramos |
| m: | metros |
| cm: | centímetros |
| WHO: | World Human Organization |
| Lpm: | latidos por minuto |
| PCP: | Presión capilar pulmonar |
| RVP: | Resistencia vascular pulmonar |
| IT: | Insuficiencia tricuspídea |
| FEV1: | Volumen espiratorio en el primer minuto |
| DLCO: | Coefficiente de difusión pulmonar |
| CVF: | Capacidad vital forzada |
| civ: | contraste intravenoso |
| mg: | miligramos |
| cc: | centímetros cúbicos |
| seg: | segundos |
| UH: | Unidades Hounsfield |
| DE: | Desviación estándar |
| I. exd: | Índice de excentricidad diastólico |

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. DEFINICIÓN DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) en el individuo adulto se ha definido como un aumento en la presión arterial pulmonar (PAP) media ≥ 25 milímetros de mercurio (mmHg) en reposo calculado por el cateterismo cardiaco derecho. La reciente reevaluación de los datos disponibles ha demostrado que la PAP media normal en reposo es 14 ± 3 mmHg, con un límite máximo normal de aproximadamente 20 mmHg¹. Desde un punto de vista hidrodinámico, la presión en la arteria pulmonar guarda una relación directamente proporcional con dos elementos: el flujo (Q) y la resistencia vascular del árbol pulmonar (RVP)², que según la Ley de Poiseuille depende a su vez de la longitud y el área sectorial total del lecho pulmonar y la viscosidad de la sangre.

Los criterios empleados para clasificar la HAP y su etiología han variado a lo largo del tiempo conforme ha ido progresando el conocimiento clínico y fisiopatológico de la enfermedad. En líneas generales se puede clasificar en función de criterios atómicos, histológicos, fisiopatológicos o de severidad que se discutirán más adelante.

1.2. EPIDEMIOLOGÍA

La HAP es una enfermedad poco frecuente de la que aún no se dispone de datos epidemiológicos precisos, siendo además muy variable entre los distintos grupos etiológicos. En un sondeo llevado a cabo en un laboratorio de ecocardiografía³ la prevalencia de la HAP entre 4.579 pacientes fue del 10,5%, de los cuales 78,7% padecía cardiopatía izquierda, el 9,7% sufría de enfermedades pulmonares e hipoxemia, el 4,2% tenía HAP y el 0,6% hipertensión arterial pulmonar tromboembólica. La estimación⁴ más baja de la incidencia de la HAP es de 2,4 casos por millón de población adulta al año. La mayor prevalencia puede ocurrir en la 3ª – 4ª décadas de la vida (edad media al diagnóstico 36 años), aunque un 9% de los casos debutan con más de 60 años⁵.

Datos recientes provenientes de Escocia y de otros países⁶ han confirmado que la incidencia de la HAP se sitúa dentro de los 15-50 casos por millón de habitantes en Europa⁷ En el registro francés, el 39,2% de los pacientes tenía HAP Idiopática (HAPI) y el 3,9% tenía antecedentes familiares de HAP. En el subgrupo de la HAP (hipertensión arterial pulmonar), el 15,3% padecía enfermedades del tejido conectivo (sobre todo, esclerosis sistémica), el 11,3% sufría una cardiopatía congénita, el 10,4% tenía hipertensión portal, el 9,5% tenía HAP asociada al uso de anorexígenos y el 6,2% estaba infectado por el virus de la inmunodeficiencia humana. En el Registro Español de Hipertensión Pulmonar (REHAP)⁸, el 34% de los pacientes tenía HAPI y el 3% tenía antecedentes familiares de HAP. En el subgrupo de la HAP asociada, el 16% padecía enfermedades del tejido conectivo (sobre todo esclerosis sistémica), el 17,5% sufría

una cardiopatía congénita, el 6,4% tenía hipertensión portal y el 5,9% estaba infectado por el VIH. El estudio epidemiológico más reciente es el de Estados Unidos⁹ sugiere que la prevalencia es aún más alta de lo que se creía, siendo de 109 casos por millón de habitante en Estados Unidos, con mayor frecuencia en mujeres que en hombres.

La presencia de HAP en familiares próximos se considera como un factor de riesgo para el desarrollo de HAP. Sigue un patrón de transmisión de herencia autonómica dominante, con expresión muy variable y penetrancia incompleta, es decir, que pueda saltar generaciones y simular casos esporádicos¹⁰. Su incidencia es baja, un 6,4% de los casos del Registro del NHLBI⁹. Se ha indicado como marcador de la HAP familiar el cromosoma 2q 31-32¹¹ y una mutación en el gen asociado a un tipo de receptor de la superfamilia de los HGF-beta, el BMPRII¹². Probablemente existan interacciones gen-gen o gen-ambiente que, o bien provocan o bien previenen del desarrollo de la HAP

En la HAP causada por cardiopatía izquierda no se han identificado conexiones genéticas específicas¹². La prevalencia de la HAP en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica aumenta junto con el desarrollo del deterioro de la clase funcional. El 60% de los pacientes con disfunción sistólica grave del ventrículo izquierdo (VI) y hasta el 70% de los pacientes con disfunción diastólica aislada del VI pueden presentar HAP³². En las enfermedades valvulares izquierdas, la prevalencia de la HAP aumenta junto con la gravedad del defecto y de los síntomas. La HAP puede darse en prácticamente todos los pacientes que sufran una

enfermedad sintomática de la válvula mitral grave y en hasta el 65% de aquellos que padezcan estenosis aórtica sintomática.¹³

La incidencia de HAP en pacientes con enfermedades pulmonares es relativamente alta. La incidencia de HP significativa en pacientes con EPOC con al menos una hospitalización previa por exacerbación de insuficiencia respiratoria es del 20%. En una EPOC avanzada, la HP es altamente prevalente (> 50%), aunque en general sólo se trata de una gravedad moderada. En la enfermedad pulmonar intersticial, la prevalencia de HP es de entre el 32 y el 39%³⁷. La combinación de fibrosis pulmonar y enfisema conlleva una prevalencia más alta de HAP¹⁴

La mayoría de los estudios publicados hasta ahora coinciden en que la incidencia de HPC tras tromboembolismo pulmonar (TEP) se produce en un 0,5-2% de los casos¹⁵. En aproximadamente un 40-50% de los pacientes con HAP Tromboembólica crónica no se objetiva ningún evento clínico compatible con trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. El REHAP⁸ es el único registro poblacional que incluye HAPTE. En él, la incidencia es de 0,9 casos/ millón/año y la prevalencia es de 3,2 casos/millón. La HPTC supone el 15% de los pacientes con HP incluidos en este registro.

1.2.1 FACTORES DE RIESGO Y CONDICIONES ASOCIADAS PARA LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

Un factor de riesgo para HAP es cualquier factor o condición que se sospecha que es predisponente o facilitador para el desarrollo de la enfermedad. Los factores de riesgo pueden incluir fármacos, drogas, enfermedades o fenotipos^{16, 17, 18, 19, 20}. El término “condición asociada” se utiliza cuando no es posible determinar si un factor predisponente estuvo antes o después del desarrollo de la HAP. Debido a que el riesgo absoluto de factores de riesgo para la HAP es generalmente bajo, la susceptibilidad individual o la predisposición genética parece que juega un papel muy importante^{21, 22}

En la siguiente figura (fig.1) se clasifican los factores de riesgo en “definitivos” (indica una asociación basada en varios estudios concordantes, incluyendo un estudio mayor controlado o datos epidemiológicos inequívocos), “probables” (indica varias observaciones concordantes que no se atribuyen a base identificadas), “posibles” (indica una asociación basada en series de casos, registros u opiniones de expertos) e “improbables” (indica factores de riesgo que fueron sospechosos pero que con estudios controlados no se ha demostrado ninguna asociación):

A) FACTORES DE RIESGO

| |
|--|
| DEFINITIVOS |
| Aminorex |
| Fenfluramine |
| Dexfenfluramine |
| Aceite de colza |
| PROBABLES |
| Cocaína |
| Fenilpropanolamina |
| Quimioterápicos |
| Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina |
| POSIBLES |
| Anfetaminas |
| L-triptófano |
| Metanfetaminas |
| IMPROBABLES |
| Anticonceptivos orales |
| Terapia estrogénica |
| Tabaco |

Fig 1. Factores de riesgo de la HAP

B) CONDICIONES DEMOGRÁFICAS Y MÉDICAS

| |
|------------------------|
| DEFINITIVAS |
| Sexo |
| POSIBLES |
| Embarazo |
| Hipertensión sistémica |
| IMPROBABLES |
| Obesidad |

Fig 2. Condiciones demográficas y médicas asociadas a HAP

C) ENFERMEDADES

| |
|---|
| DEFINITIVAS |
| VIH |
| MUY PROBABLES |
| Enfermedad por hipertensión portal |
| Enfermedades del colágeno |
| Shunts congénitos sistémicos-pulmonares-cardíacos |
| POSIBLES |
| Alteraciones tiroideas |

Fig 3. Enfermedades asociadas a HAP

1.3. CLASIFICACIÓN HAP

Los criterios empleados para clasificar la HAP han variado a lo largo del tiempo, conforme ha ido progresando el conocimiento clínico y fisiopatológico de la enfermedad. Así se clasificaba la enfermedad en función de criterios atómicos, histológicos²³, fisiopatológicos²⁴ o de severidad²⁵. Muchas han sido las clasificaciones propuestas para la misma. La clasificación vigente actualmente es la acordada durante el 4º Simposio Mundial de HAP celebrado en 2008 en Dana Point, California²⁶.

CLASIFICACIÓN DE DANA POINT (2008)

| |
|--|
| 1 HAP arterial (PAH) |
| 1.1. Idiopática (IPAH) |
| 1.2. Familiar (FPAH): |
| 1.2.1 BMPR2 |
| 1.2.2 ALK1, endoglin (con o sin telangiectasia hemorrágica hereditaria) |
| 1.2.3 desconocido |
| 1.3. Inducida por drogas y toxinas |
| 1.4. Asociada con: |
| 1.4.1. Enfermedad vascular del colágeno |
| 1.4.2. Infección por VIH |
| 1.4.3. Hipertensión portal |
| 1.4.4. Cardiopatías congénitas |
| 1.4.5. Esquistosomiasis |
| 1.4.6. Anemia hemolítica crónica |
| 1.5. HAP persistente del recién nacido. |
| 1'. HAP venooclusiva y/o hemangiomas pulmonar capilar. |
| 2. HAP con patología del corazón izquierdo |
| 2.1. Disfunción sistólica |
| 2.2. Disfunción diastólica |
| 2.3. Enfermedad valvular |
| 3. HAP asociada con enfermedades del pulmón o hipoxemia. |
| 3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica |
| 3.2. Enfermedad intersticial pulmonar |
| 3.3. Otras enfermedades patológicas con patrón de restricción mixto restrictivo y obstructivo. |
| 3.4. Trastornos de apnea del sueño |
| 3.5. Alteración de hipoventilación alveolar |
| 3.6. Exposición crónica a grandes altitudes. |
| 3.7. Anomalías del desarrollo. |
| 4. HAP tromboembólica crónica (HPATE) |
| 5. HAP con mecanismos multifactoriales no aclarados |
| 5.1. Alteraciones hematológicas: síndromes mieloproliferativos, esplenectomías. |
| 5.2. Alteraciones sistémicas: sarcoidosis, histiocitosis de células de Langerhans, linfangiomiomatosis, neurofibromatosis, vasculitis. |
| 5.3. Alteraciones metabólicas: enfermedades de depósito de glucógeno, E. de Gaucher, alteraciones tiroideas. |
| 5.4. Otras: obstrucción tumoral, mediastinitis fibrosante, insuficiencia renal crónica en diálisis. |

Fig 4: Clasificación de Dana Point * ALK1 = “activin receptor-like kinase type 1”, BMPR2 = “bone morphogenetic protein receptor type 2”.

1.4. BIOPATOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR ARTERIAL

Los mecanismos fisiopatológicos de la HAP comienzan con los cambios obstructivos progresivos de los vasos de resistencia pulmonar que conducen a un incremento de la poscarga del ventrículo derecho (VD) que responde con adaptaciones funcionales y estructurales²⁷. La remodelación ventricular derecha compensa durante un periodo de tiempo variable, pero finalmente puede fracasar provocando insuficiencia cardíaca y la muerte²⁸.

Los mecanismos biopatológicos responsables del inicio y la progresión de los cambios obstructivos vasculares pulmonares en la HAP no se conocen bien y en los últimos años se han desarrollado muchas hipótesis. Todos los tipos de HAP comparten lesiones anatomopatológicas obstructivas prácticamente idénticas de la microcirculación pulmonar definidas como enfermedad vascular pulmonar hipertensiva.

Aunque los procesos que inician los cambios anatomopatológicos de la HAP todavía se desconocen, se reconoce que la HAP tiene una biopatología multifactorial en la que intervienen múltiples vías bioquímicas y tipos celulares. Diversos mecanismos intervienen en el incremento de la resistencia vascular pulmonar que caracteriza a la enfermedad: vasoconstricción, remodelación

proliferativa de la pared el vaso pulmonar, inflamación y trombosis. La reciente identificación de las mutaciones genéticas responsables de los casos familiares de la HAP ha proporcionado nuevas ideas sobre los procesos subyacentes responsables de esta enfermedad. Además las distintas respuestas de adaptación del corazón al aumento de la postcarga ventricular derecha pueden ir ligadas a factores constitucionales específicos que influyen sobre las características estructurales y biológicas de la hipertrofia miocárdica.

Se necesitan más estudios para identificar el papel específico de cualquiera de estos procesos e investigar el efecto terapéutico de compuestos capaces de interferir con ellos.

1.4.1. FISIOPATOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA DE LA MICROCIRCULACIÓN PULMONAR.

4.1.1. VASOCONSTRICCIÓN

Actualmente se piensa que aunque el mecanismo vasoconstrictor al parecer sólo es relevante en un pequeño grupo de sujetos, este proceso puede intervenir en menor grado en una población más amplia²⁷.

La vasoconstricción pulmonar excesiva en los pacientes con HAP se ha relacionado con una alteración de la función de la expresión de los canales de potasio (k+) en las células musculares lisas, una disfunción endotelial y cambios en los niveles plasmáticos de compuestos vasoactivos específicos²⁹. Las células

endoteliales modulan la actividad de las células musculares lisas a través de la producción de vasodilatadores/antimicóticos, como la prostaciclina y el óxido nítrico (NO) y de vasoconstrictores/mitógenos, como el tromboxano-A2 y la endotelina-1 (ET-1)³⁰. La disfunción endotelial conduce a una producción crónicamente alterada de vasodilatadores junto con sobreexpresión de vasoconstrictores (como tromboxano A2 y ET-1) afectando significativamente al balance vascular fisiológico. Se ha propuesto que otros factores no derivados del endotelio (serotonina, péptido intestinal vasoactivo,...) modulan el tono vascular intervienen en la patogenia de la HAP³¹.

1.4.1. 2. REMODELACIÓN VASCULAR PROLIFERATIVA

La remodelación proliferativa vascular pulmonar de la HAP afecta a todas las capas de la pared del vaso y a diversos tipos celulares, como células endoteliales, células musculares lisas y fibroblastos. El principal hallazgo anatomopatológico es una proliferación celular anómala y desorganizada que produce un marcado engrosamiento de todos los componentes de la pared del vaso³²

1.4.1. 3. INFLAMACIÓN

Los mecanismos inflamatorios tienen un papel importante en el inicio y progresión de los cambios vasculares de la HAP de hecho, la HAP se asocia frecuentemente a enfermedades del tejido conectivo y pueden mejorar con terapia inmunosupresora. La activación de las vías inflamatorias al parecer también interviene en la patogenia de la HAP idiopática como se demuestra por la detección

e autoanticuerpos circulantes, como anticuerpos antinucleares, así como por niveles plasmáticos elevados de citoquinas proinflamatorias³³.

1.4.1. 4. TROMBOSIS

Se han demostrado anomalías protrombóticas en pacientes con HAP y existen trombos en la microcirculación y en arterias pulmonares elásticas. Está aceptado que la tensión por cizallamiento en sí misma u otras lesiones del endotelio pulmonar pueden generar una superficie trombogénica con las subsiguientes lesiones trombóticas. La presencia de trombos murales en arterias pulmonares elásticas centrales puede ser una consecuencia de diversos factores, como anomalías protrombóticas, lesiones ateroscleróticas de la íntima, dilatación el vaso y gasto cardiaco (GC) bajo³⁴.

1.4.1. 5. GENÉTICA

Las mutaciones del gen del receptor tipo II de las proteínas morfogenéticas óseas (BMP2), un componente de la familia de los factores de crecimiento transformadores beta (TGF-beta) que tiene un papel clave en el crecimiento celular, se han identificado como causante de la HAP hereditaria³⁵. La HAP Familiar (HAPF) se hereda con carácter autonómica dominante con una penetración muy variable e incompleta entre las familias, predominio en las mujeres, matiz de anticipación genética y curso clínico indistinguible al de la HAPI. A pesar de la identificación de mutaciones exónicas en el BMP2 en el 60% de los casos de HAPF, las relaciones biopatológicas entre esta anomalía genética y el

desarrollo de enfermedad vascular pulmonar hipertensiva todavía no se han aclarado³⁶.

1.4.1. 6. CAMBIOS HEMODINÁMICOS Y ESTRUCTURALES DEL CORAZÓN

Los cambios obstructivos fijos y funcionales de los vasos de resistencia pulmonar conducen a un incremento de la resistencia vascular pulmonar con la consiguiente sobrecarga de presión ventricular derecha. La insuficiencia cardiaca derecha causada por una alteración de la poscarga y/o una respuesta hipertrófica descompensada es la principal causa de muerte en los pacientes con HAP grave y un importante indicador pronóstico. De hecho, aunque el lecho vascular pulmonar es la causa primaria de la enfermedad, los síntomas y el pronóstico están estrechamente relacionados con los determinantes de la función de bomba del VD³⁷.

El incremento crónico de la poscarga ventricular derecha provoca un gran cambio en la morfología y en la función cardiaca que afecta a los ventrículos derecho e izquierdo. Los cambios estructurales de las cámaras cardiacas derechas incluyen hipertrofia y dilatación ventricular derecha, agrandamiento auricular derecho y regurgitación tricúspide funcional causada por dilatación de anillo tricuspídeo y tracción de las cuerdas debido al incremento del volumen ventricular. A su vez, la regurgitación e la válvula tricúspide provoca una sobrecarga de volumen en el VD y, presumiblemente, inicia un ciclo de dilatación anular progresiva y extensa remodelación ventricular derecha.

La disfunción ventricular derecha provoca una disminución del GC y de la presión arterial sistémica en reposo cuyo incremento está amortiguado durante el

ejercicio. La reducción de la presión arterial sistémica unida al incremento de las presiones diastólica ventricular derecha e intramural miocárdica, puede alterar el patrón fisiológico de la perfusión coronaria de las paredes ventriculares derechas que ya no puede mantenerse durante todo el ciclo cardiaco, lo que puede provocar una isquemia ventricular derecha que facilita la progresión de la disfunción ventricular derecha. La importancia de la progresión de la insuficiencia del VD sobre la evolución de los pacientes con HAP está demostrada por el impacto pronóstico de la presión auricular derecha, el índice cardiaco (IC) y la presión de la arteria pulmonar, los tres determinantes principales de la función de bomba del VD.

La insuficiencia VD puede dar lugar a niveles plasmáticos elevados de diversos marcadores bioquímicos de la función endocrina de los miocitos o e lesión e dichas células, como son el ácido úrico, la proteína natriurética tipo-B (BNP) y la troponina³⁸. Se ha demostrado que estos marcadores bioquímicos pueden utilizarse para evaluar la gravedad y para monitorizar la progresión e la disfunción ventricular derecha³⁹.

Inicialmente, la hipertrofia ventricular derecha compensa el aumento de la poscarga. El VD empieza a fallar cuando la velocidad de progresión de la poscarga supera los mecanismos compensadores como la hipertrofia y la dilatación. Los mecanismos que influyen en la adaptación compensadora ventricular derecha no se conocen y pueden incluir factores constitucionales y la velocidad de progresión y la evolución el incremento de la poscarga. Entre los factores constitucionales, hay evidencia de que determinantes genéticos pueden influir en los cambios estructurales y funcionales compensadores del VD, de hecho, se ha

demostrado que polimorfismos específicos del gen e la enzima de conversión de la angiotensina (ECA) se correlacionan con diferentes velocidades de progresión e la insuficiencia ventricular derecha⁴⁰.

La progresión hipotética de los cambios hemodinámicos en pacientes con HAP adquirida se ha dividido arbitrariamente en tres fases: asintomática (preclínica), sintomática (clínica) y descompensada (terminal). La duración de cada fase puede variar enormemente entre los pacientes y en diferentes tipos de HAP⁴¹.

1.4.2. PATOLOGÍA DE LA HAP

Siguiendo las recomendaciones de la reunión de Dana Point, las lesiones a considerar son las siguientes:

a) Engrosamiento de la íntima: puede ser de tres tipos: concéntrica laminar (arterias pequeñas y arteriolas); concéntrica no laminar y excéntrica. Se supone que un daño endotelial en arteriolas y pequeñas arterias es el primer suceso, desencadenante de un proceso de remodelación de la íntima y posible obstrucción ulterior.

b) Hipertrofia muscular de la media: Consiste en un aumento del área de sección de la media en arterias pre e intraacinares. El engrosamiento e la media se debe tanto a la hipertrofia como a la hiperplasia de las fibras musculares lisas y a un aumento de la matriz el tejido conectivo y e las fibras elásticas. Una manifestación temprana de este proceso es la muscularización de las arteriolas, consistente en la

extensión e las fibras musculares lisas a las arteriolas intraacinares carentes de fibras musculares lisas⁴².

c) Lesión plexiforme: Se encuentra en pequeñas arterias musculares, pre e intraacinares⁴³. La lesión plexiforme consiste en una expansión aneurismática de la pared vascular con una proliferación focal de canales vasculares revestidos por células endoteliales, rodeados por miofibroblastos y por células de musculares lisas, inmersas en una matriz conectiva⁴⁴.

d) Engrosamiento adventicial: El engrosamiento adventicial se asocia a moderado infiltrado inflamatorio perivascular. En la adventicia hay una producción excesiva de la matriz extracelular, incluidos el colágeno, la elastina, la fibronectina y la tenascina⁴⁵.

e) Lesiones dilatadas: Consisten en vasos dilatados de finas paredes que parten de una arteria pulmonar muscular; estas ramas tienen una única lámina elástica. La lesión angiomatoide es una forma exagerada en la que una discreta conglomeración de vasos.

f) Lesiones de arteritis: Pueden consistir en necrosis fibrinoide de la pared arterial e infiltración de la misma por células de inflamación aguda y crónica.

g) La enfermedad pulmonar venooclusiva (EPVO) consiste en la oclusión extensa y difusa de vénulas y venas de pequeño calibre, afectando raramente a venas de mayor calibre. La oclusión es debida al engrosamiento de la íntima por tejido conectivo que puede ser laxo o fibroso denso y acelular; todos estos cambios distinguen la EPVO de la hipertensión venosa crónica.

h) Hemangiomatosis capilar pulmonar (HCP) consiste en la proliferación de vasos capilares que infiltran el intersticio de los septos, paredes vasculares y más raramente paredes bronquiales. Histológicamente lo característico es la presencia de capilares a ambos lados de la pared alveolar.

1.5. EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA Y PRONÓSTICA DE LA HAP^{45 46}

El diagnóstico de la HAP requiere un proceso gradual dirigido a su identificación, clasificación y evaluación⁴⁷. En dicho proceso se distinguen 4 estadios: sospecha, detección, identificación de clase o categoría y evaluación y diagnóstico. La sospecha de HAP es eminentemente clínica y se cimienta en los síntomas, la presencia de factores de riesgo, los hallazgos de la exploración física y los resultados de exámenes simples como la radiografía de tórax, el electrocardiograma⁴⁸ y la ecocardiografía transtorácica (ETT)⁴⁹.

1.5.1. ESTRATEGIA DIAGNÓSTICA⁴⁶

La estrategia diagnóstica de la HAP propuesta por Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología y la European Respiratory Society⁴⁵ para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar, en colaboración con la International Society of Heart and Lung Transplantation es el que se muestra en la figura 5⁴⁶

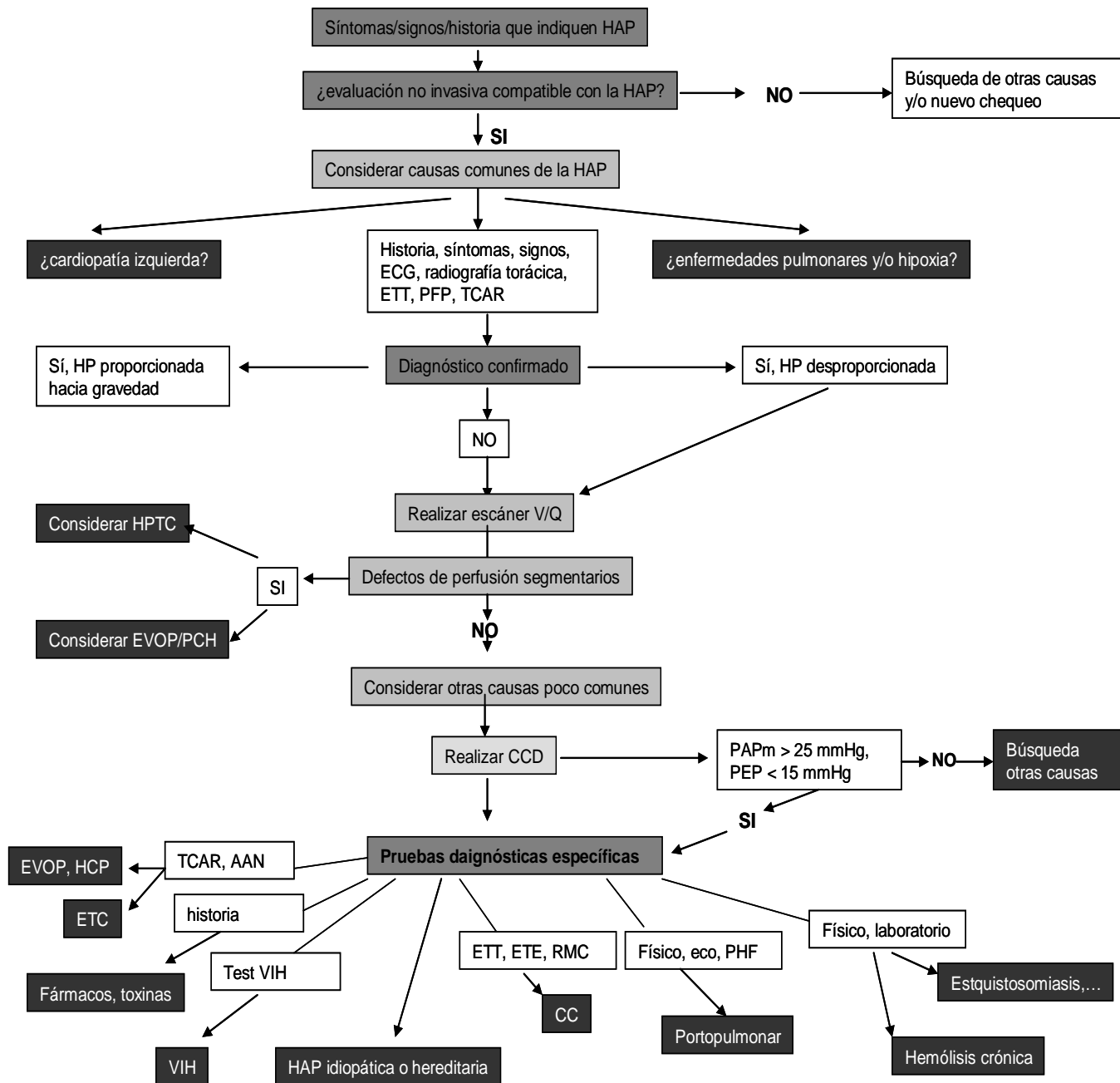


Fig. 5. Estrategia diagnóstica de la HAP: AAN: anticuerpos antinucleares; ALK-1: cinasa tipo 1, CC: cardiopatía congénita; CCD: cateterismo cardiaco derecho; Eco: ecografía; ETC: enfermedad del tejido conectivo, ETE: ecocardiografía transesofágico; ETT: becocardiografía transtorácica; EVOP: enfermedad venooclusiva pulmonar; HCP: hemangiomas capilar pulmonar; PAPm: presión arterial pulmonar media; PEP: presión de enclavamiento pulmonar; PHF: pruebas de función hepática; PFP: prueba de función pulmonar; RMC: resonancia magnética cardiaca; TCAR: tomografía computarizada de alta resolución; THH: telangiectasia hemorrágica hereditaria; V/Q: escáner pulmonar de ventilación/perfusión; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

1.5.2 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Y EVALUACIÓN PRONÓSTICA

Los test diagnósticos validados en la literatura actual para la valoración del pronóstico de la HAP son: La clase funcional (III-IV a pesar del tratamiento), test de 6 minutos (T6M) (< 380 metros a pesar del tratamiento, caída de la SatO₂ > 10% con el ejercicio), prueba de esfuerzo cardiopulmonar, ecocardiografía, cateterismo cardíaco derecho, biomarcadores (TnT y BNP). Además en las últimas guías internacionales (2010)¹ se ha incluido el TCMD como prueba necesaria en el diagnóstico.

1.5.2.1. CLASE FUNCIONAL Y TOLERANCIA AL EJERCICIO

La evaluación de la clase funcional (CF) de la enfermedad es una forma sencilla de valorar la gravedad de la HAP que se basa en la tolerancia al esfuerzo del paciente. La verificación de esta información subjetiva mediante la observación de la conducta del paciente puede ser de utilidad. Si se sospecha la existencia de una clase funcional avanzada (III o IV) también se deben evaluar y tener en cuenta los signos de insuficiencia del VD en reposo. La evaluación de la clase funcional proporciona información sobre la tolerancia al ejercicio y la calidad de vida⁴⁷.

El T6M suele utilizarse en la práctica clínica para evaluar la tolerancia al ejercicio en los pacientes con HAP. La distancia recorrida durante los 6 minutos proporciona una información pronóstica similar a la derivada de la clase funcional^{50, 51, 52}. Otras medidas de tolerancia al ejercicio en la HAP como la prueba de la lanzadera o el tiempo de tolerancia durante la prueba del tapiz rodante, son mucho menos populares en la práctica clínica. La utilización de variables que puedan

derivarse de la prueba de ejercicio cardiopulmonar es prometedora pero todavía experimental⁵³.

| EVALUACIÓN DE LA CLASE FUNCIONAL EN LA HP | |
|--|---|
| CLASE | |
| I | Pacientes con hipertensión pulmonar que no tienen limitación de la actividad física habitual; la actividad física habitual no provoca disnea, fatiga, dolor torácico o presíncope |
| II | Pacientes con hipertensión pulmonar que tienen una limitación leve e la actividad física. No existe malestar en reposo pero la actividad física normal provoca disnea, fatiga, dolor torácico o presíncope |
| III | Pacientes con hipertensión pulmonar que tienen una notable limitación de la actividad física. No existe malestar en reposos pero una actividad inferior a la habitual provoca disnea, fatiga, dolor torácico o presíncope |
| IV | Pacientes con hipertensión pulmonar que son incapaces de realizar cualquier actividad física y que pueden tener signos de insuficiencia ventricular derecha. Puede haber disnea y/o fatiga en reposo y los síntomas aumentan casi con cualquier actividad física. |

Fig. 6: Evaluación de la clase funcional en la HAP

1.5.2.2. PRUEBAS HEMODINÁMICAS

El cateterismo cardiaco derecho es imprescindible para realizar el diagnóstico de la HAP, valorar la gravedad del deterioro hemodinámico y analizar la vasorreactividad de la circulación pulmonar^{1, 46, 49}. Las variables que se registran son: PAP (sistólica, diastólica y media), presión en la aurícula derecha, presión de enclavamiento pulmonar (PEP) y presión del VD. Idealmente el GC se mide por triplicado por termodilución o por el método de Fick (obligatorio cuando hay cortocircuitos sistémico-pulmonares). También se puede determinar las saturaciones de oxígeno de la vena cava superior, la arteria pulmonar y la sangre arterial sistémica y las resistencias vasculares pulmonares.

El test de vasorreactividad pulmonar idealmente se realiza en el momento del diagnóstico con el objetivo de identificar a los pacientes subsidiarios de tratamiento con antagonistas de los canales del calcio, utilizando fármacos de acción inmediata, seguros y fáciles de administrar, que generen efectos sistémicos escasos o nulos. Actualmente, el agente más utilizado es el óxido nítrico. Una respuesta aguda positiva^{1, 46, 49} (respondedor agudo positivo) se define como una reducción de la PAPm > 10 mmHg para alcanzar un valor absoluto de PAPm < 40 mmHg con un GC invariable o aumentado. Según los datos publicados en la literatura sólo un 10% de los pacientes con HAPI cumplirán estos criterios y sólo el 50% de los respondedores agudos positivos en la HAPI son respondedores positivos a los antagonistas de los canales del calcio a largo plazo^{37, 50, 50}.

1.5.2.3. ECOCARDIOGRAFÍA

Se debe realizar siempre que se sospeche HP siendo una prueba no invasiva. Permite estimar la presión pulmonar sistólica (PSP), la función sistólica y diastólica del VI y la afección valvular y detectar la presencia de shunt sistemicopulmonar.

El cálculo de la PSP se basa en la ecuación simplificada de Bernoulli. La PAD puede calcularse con el diámetro y la variación respiratoria de la vena cava inferior, aunque a menudo se asume un valor fijo de 5 o 10 mmHg. En general, la correlación entre la PSP estimada en el ecocardiograma y la medida en el cateterismo cardiaco derecho es buena (0,57-0,85). Sin embargo, la PSP estimada en la ecocardiografía puede sobrestimar el valor hemodinámico con una diferencia > 10 mmHg hasta en un 48% de los casos⁵⁴. Además, hay regurgitación tricuspídea en

pacientes con PSP > 35 mmHg en aproximadamente un 80% y la capacidad de obtener un flujo que pueda ser analizado varía según la enfermedad subyacente del paciente.

En el estudio de los pacientes con sospecha de HAP siempre deben considerarse otras variables ecocardiográficas: la presencia de dilatación de las cámaras derechas (vena cava inferior, aurícula derecha, VD y arteria pulmonar), el aplanamiento o inversión del septo interventricular hacia el VI, la presencia de colapso mesosistólico y de un tiempo de aceleración (cuando éste es menor de 80 ms. del flujo pulmonar se aumentan las posibilidades de que el paciente tenga HP significativa). El derrame pericárdico también se ha asociado con mal pronóstico en los pacientes con HAP.^{55,56,57} Todos esos signos reflejan presiones de llenado el corazón derecho crónicamente aumentadas, que son signo de insuficiencia el VD⁵⁸. Un índice Doppler más complejo de disfunción VD global fue propuesto por Tei y cols⁵⁹ como índice pronóstico en los pacientes con HAPI, independientemente de las condiciones de carga. Se calcula restando el tiempo de eyección del tiempo sistólico VD total. De esta forma se puede evaluar la duración combinada de los intervalos de tiempo isovolumétricos sistólicos y diastólicos del VD⁶⁰.

La ecocardiografía permite también valorar derivaciones congénitas localizadas a nivel central. La presencia de una marcada hipertrofia del VD y de arterias pulmonares proximales aneurismáticas también puede indicar la existencia de un defecto congénito asociada a HAP⁶¹.

1.5.2.4. BIOMARCADORES

La evaluación de los niveles plasmáticos de ácido úrico es la prueba más extendida y barata que proporciona información diagnóstica. La estimación del péptido natriurético cerebral (BNP) así como de su precursor inactivo al parecer es especialmente útil en los pacientes con HAP⁶². La troponina T detectada en el plasma indica una destrucción activa de los miocitos cardíacos o de sus proteínas contráctiles. Actualmente la NT-proBNP y BNP son los más ampliamente utilizados y se consideran excelentes marcadores de la severidad de la disfunción del VD. Sus valores se incrementan con el deterioro progresivo de la capacidad de ejercicio o de la clase funcional y disminuyen si se produce una respuesta positiva al tratamiento⁶³.

1.5.2.5. GAMMAGRAFÍA

Su sensibilidad y especificidad son muy altas (90-100% y 94-100% respectivamente)⁶⁴ de modo que una gammagrafía normal excluye el embolismo pulmonar crónico. En la HAPI esta prueba es normal o presenta defectos de perfusión pequeños, no segmentarios y periféricos. En la enfermedad tromboembólica, los defectos de perfusión son lobares o segmentarios y no se corresponden con defectos de ventilación. En la enfermedad pulmonar parenquimatosa, los defectos de perfusión son paralelos a los de la ventilación.

1.5.2.6. TCMD

El TCMD está adquiriendo cada vez una mayor importancia en el diagnóstico y manejo de los pacientes con HAP. Existe abundante literatura

internacional que aboga por una mayor importancia del TCMD en la HAP, siendo útil en el diagnóstico inicial, diferencial etiológico y en el pronóstico y seguimiento de la enfermedad tal y como se explicará en el siguiente punto.

No ha sido hasta el año 2010 cuando se ha incluido en las recomendaciones de las guías internacionales al TCMD para el diagnóstico de todo paciente ^{1, 8, 15}. El hecho de que sea una técnica de tan reciente aparición en el diagnóstico de la HAP explica la escasez de literatura validada acerca del TCMD en la hipertensión pulmonar. En el caso concreto de esta tesis doctoral hace que disminuya el número de pacientes (no a todos los pacientes de la Unidad de HAP del Hospital Doce de Octubre se les realizó TCMD) y que aumente la heterogeneidad de nuestro grupo a estudio.

1.5.3. INDICADORES DE MORTALIDAD

La mortalidad de la HAP se debe fundamentalmente a fallo derecho progresivo, si bien la muerte súbita arrítmica supone hasta un 7 % de los fallecimientos. Se ha demostrado la existencia de una especial propensión al embolismo pulmonar, complicación que al igual que la neumonía, presenta alta mortalidad en este tipo de pacientes. El pronóstico de la HAP está ligado a la etiología subyacente. De esta forma, el pronóstico de la HAP asociada al espectro de enfermedades que cursan con esclerodermia es peor que el de la idiopática; por el contrario la asociada a cardiopatía congénita (síndrome de Eisenmenger) tiene mayor supervivencia comparada con la idiopática. Junto con los datos hemodinámicos que pueden reflejar insuficiencia cardiaca derecha, la severidad de

los síntomas, la capacidad de ejercicio en el T6M y la respuesta a los vasodilatadores han sido los parámetros más usados para predecir el pronóstico individual de cada paciente. Se resumen en la siguiente tabla los parámetros asociados a mal pronóstico:

| INDICADORES MAL PRONÓSTICO EN LA HP | |
|--|---|
| • | INDICADORES CLÍNICOS <ul style="list-style-type: none"> – Edad < 14 o > 65 años – Historia o signos de insuficiencia cardiaca derecha – Clase funcional NYHA: <ul style="list-style-type: none"> • Clases I y II: SM 6 años • Clase III: SM 2,5 años • Clase IV: SM de 0,5 años – Síncope – Hemoptisis |
| • | CAPACIDAD DE EJERCICIO <ul style="list-style-type: none"> – Distancia recorrida en el test 6 minutos – Pico de consumo en oxígeno en ergoespirometría |
| • | PARÁMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS <ul style="list-style-type: none"> – Derrame pericárdico – Tamaño de la aurícula derecha – Índice de excentricidad del ventrículo izquierdo – Índice Tei del ventrículo derecho. |
| • | HEMODYNÁMICA <ul style="list-style-type: none"> – Saturación e oxígeno en la arteria pulmonar: <ul style="list-style-type: none"> • > 63%: 55% SM a los 3 años. • < 63%: 17% SM a los 3 años – Índice cardiaco: < 2,1l/min: SM 17 meses – Presión de aurícula derecha: <ul style="list-style-type: none"> • < 10 mmHg: SM 4 años • > 20 mmHg: SM 1 mes – Presión de la arteria pulmonar media <ul style="list-style-type: none"> • < 55mmHg: SM 48 meses • > 85 mmHg: SM 12 meses – Ausencia de respuesta en el test agudo vasodilatador – Caída de la resistencia vascular pulmonar < 30% después de 3 meses de tratamiento con epoprostenol |
| • | ANALÍTICA SANGUÍNEA <ul style="list-style-type: none"> – Hiperuricemia – Péptido natriurético cerebral basal – Péptido natriurético cerebral tras 3 meses de tratamiento – Troponina: liberación detectable y persistente – Noradrenalina plasmática – Endotelina 1 plasmática |

* NYHA= New York Heart Association; SM = supervivencia media

Fig. 7. Indicadores de mal pronóstico de la HAP

1.6. HALLAZGOS GENERALES EN TCMD DE LA HAP

Existe poca bibliografía acerca de los hallazgos en TCMD de la HAP dado que hasta ahora no se incluía en el protocolo diagnóstico ni pronóstico de la enfermedad. Muchas de las asunciones publicadas en la literatura sobre la repercusión de la hipertensión pulmonar en las cavidades cardíacas o las cavidades pulmonares se extraen de los estudios del TCMD en el tromboembolismo pulmonar agudo. Siguiendo las clasificaciones más comunes, a continuación se explican las alteraciones en TCMD divididas por grupos anatómicos:

1.6.1. ALTERACIONES VASCULARES

1.6.1.1. Calibre de la arteria pulmonar: El diámetro de la arteria pulmonar principal debe medirse en el plano de su bifurcación y en ángulo recto a su eje largo. Clásicamente se ha considerado 29 milímetros (mm.) el punto de corte⁶⁵ para establecer la sospecha de HAP ya que la arteria pulmonar principal (APP) aumenta de tamaño en la HAP.

1.6.1.2. Relación de la arteria pulmonar principal con la aorta: Si la relación APP/Aorta es > 1 es muy probable la HAP, sobre todo en pacientes < 50 años⁶⁶.

1.6.1.3. Alteración de los vasos parenquimatosos. Dados los fenómenos de neovascularización, se observan con más frecuencia y de mayor tamaño vasos periféricos, serpiginosos, finos que emergen de las arteriolas centrilobulillares y que siguen la anatomía habitual de los vasos.

1.6.2. ALTERACIONES CARDIACAS ⁶⁷

1.6.2.1. Aumento de calibre del VD: En TCMD se debe medir en el plano estandarizado “4 cámaras”. El parámetro más utilizado en la actualidad no es el área del VD sino la relación VD/VI (que es <1 en pacientes sanos). Esta alteración refleja la sobrecarga crónica del VD en pacientes con HAP, lo que se demuestra tanto en el cateterismo cardiaco con la variación de las presiones del VD y en ecografía con un aumento del tamaño del VD.

1.6.2.2. Posición del tabique interventricular: El incremento de la presión en VD puede llegar a hacer que éste tenga más presión que el VI disfuncionante, por lo que la rectificación o inversión del tabique interventricular se convierte en un signo de mal pronóstico.

1.6.2.3. Engrosamiento de la pared del VD: se considera patológica cuando es mayor de 3 mm. ya que en pacientes sanos la pared del VD es muy fina. El engrosamiento de la pared libre del VD es especialmente marcado y difuso en pacientes con cardiopatías congénitas.

1.6.3. ALTERACIONES EN V. CAVA ⁶⁷

El aumento de tamaño de la aurícula derecha y la regurgitación de contraste a la VCI y a suprahepáticas sugiere insuficiencia tricuspídea, aunque éste es un hecho normal en pacientes sanos cuando la velocidad de inyección del contraste intravenoso es muy elevada. La dilatación de las venas cava superior e inferior y de la ácigos se ha valorado como marcador más sensible del aumento de las presiones de las cavidades derechas ya que el aumento del VD puede estar

acompañado por dilatación del anillo valvular tricuspídeo que provoca una regurgitación de la válvula tricuspídea e incluso a v. cava superior e inferior⁶⁸. Recientemente el grupo de Isaacs y cols⁶⁹ proponen que la dilatación del seno coronario por encima de 11 mm. se asocia con un aumento de presión de la AP comprobado con cateterismo en pacientes con tromboembolismo pulmonar agudo.

1.6.4. ALTERACIONES DEL PARÉNQUIMA PULMONAR.

1.6.4.1. Nódulos pulmonares⁷⁸: Pueden aparecer nódulos pulmonares de distribución centrilobulillar debido a granulomas de colesterol, lesiones plexiformes o incluso anastomosis de vasos sistémicos con pulmonares. Los nódulos con densidad en vidrio deslustrado pueden aparecer en la enfermedad venooclusiva o la hemangiomatosis capilar. Los nódulos subpleurales y las bandas parenquimatosas sugieren infartos en distinta fase de evolución y son más frecuentes en la HAPTEC.

1.6.4.2. Patrón en mosaico¹⁶¹: Refleja la alteración vascular de pequeño vaso o alteraciones regionales de la perfusión. En el caso de la HAPTE las zonas hiperdensas muestran vasos de mayor calibre. Las diferencias de atenuación que caracterizan el patrón en mosaico cuando está ocasionado por oclusión de arterias pulmonares pequeñas y medianas pueden ser sutiles y en el límite de la detección visual. Para optimizar la visualización se utilizan técnicas de “minimum intensity projection” (minIP) que han demostrado mejorar la detección en áreas sutiles de disminución de la densidad en el contexto de enfermedad de pequeña vía aérea en el enfisema. Por el contrario, las proyecciones MIP (maximum intensity projection images) permiten una delineación de vasos de tamaño medio y pequeños y enfatiza las diferencias regionales en su tamaño⁷⁰.

1.6.5. ALTERACIONES MEDIASTÍNICAS

1.6.5.1. Adenopatías mediastínicas¹⁶¹: La presencia de adenopatías cuyo eje corto es superior a 1 cm típicamente se asocia a la HAPTE y a la enfermedad venooclusiva, siendo raras en la idiopática, aunque deben valorarse con el resto de los hallazgos radiológicos.

1.6.5.2. Hipertrofia de las arterias sistémicas⁷¹: La circulación bronquial responde a la disminución del flujo pulmonar con aumento, hipertrofia y proliferación vascular⁷².

1.7. DESCRIPCIÓN DE LOS GRUPOS ETIOLÓGICOS DE LA HAP Y DESCRIPCIÓN DE LOS HALLAZGOS PROPIOS DE CADA GRUPO EN TCMD

Se explican a continuación los hallazgos radiológicos típicos de cada grupo etiológico siguiendo la clasificación vigente de Dana Point¹, que permiten no solo establecer la sospecha de HAP sino también ayudar a identificar su causa; sin olvidara que habitualmente se solapan los hallazgos propios de cada entidad con los cambios ocasionados por el aumento de presiones en la circulación arterial pulmonar. La HAPTE se expondrá más detalladamente por su frecuencia y por el importantísimo papel del TCMD.

1.7.1 HAP ARTERIAL

1.7.1.1. IDIOPÁTICA

La HAPI es una enfermedad infrecuente y de etiología desconocida. Los cambios patológicos están confinados a las arterias pulmonares musculares (aquellas que tienen menos de 1 mm. de diámetro que contienen una capa media de muscular). Los cambios vistos en arterias pulmonares grandes (como por ejemplo dilatación de las arterias pulmonares) son respuesta a la HAP más que la hipertrofia muscular per sé, lo que caracteriza a la HAPI o primaria⁷³. Es una forma rara de HAP y su diagnóstico debe ser por exclusión.^{74 75}

La escasez de literatura de TC de alta resolución en los efectos de la HAP en el parénquima pulmonar refleja tanto la rareza de la enfermedad como la

falta de signos específicos. En muchos casos existen signos indirectos de HAP (que ya han sido descritas en el apartado anterior), y el diagnóstico radiológico también es por exclusión.

En TCMD la HAPI muestra aumento de calibre en las grandes arterias pulmonares, mientras que el calibre de los vasos periféricos disminuye abruptamente. Hay algunos hallazgos en TC que se superponen entre la hemangiomatosis capilar y la enfermedad venooclusiva porque el tamaño y el lugar de los vasos pulmonares afectados son los mismos (capilares, venas adyacentes)⁷⁶. Típicamente no se observa engrosamiento septal, adenopatías ni alteraciones intersticiales⁷⁷. Sin embargo en ocasiones se observan nódulos (poniendo de manifiesto su asociación patológica con la e. venooclusiva). Estos nódulos pueden ser debidos a la formación de granulomas de colesterol⁷⁸ que son de distribución difusa y centrilobulillar, sin predominancia lobar. El patrón en mosaico⁷⁹ difiere de la hemangiomatosis (parcheado y focal en el caso de hipertensión arterial, al contrario que en la hemangiomatosis en las que el vidrio deslustrado es más difuso) y en la HAPTE⁸⁰.

1.7.1.1.1 E. VENOOCCLUSIVA Y HEMANGIOMATOSIS

La enfermedad pulmonar venooclusiva (EPVO) y la hemangiomatosis pulmonar capilar (HCP) son dos alteraciones idiopáticas poco frecuentes que se manifiestan con HAP. Los hallazgos clínicos y los síntomas son los de una afectación capilar o postcapilar, por lo que tienen un tratamiento específico. Los hallazgos hemodinámicos de EPVO y HCP son consecuencia de procesos obstructivos vasculares difusos que se originan tanto en el lecho capilar vascular

(HCP) como de vénulas y pequeñas venas pulmonares (EPVO). La etiología de estas entidades aún no ha sido identificada⁷⁶. Las alteraciones hemodinámicas de la enfermedad pulmonar venooclusiva pueden conducir a que la presión hidrostática pulmonar exceda la presión osmótica de la sangre. Este estado conduce a la trasudación de líquido en el intersticio (como el edema pulmonar), con el consecuente aumento de calibre y dilatación de los canales linfáticos septales subpleurales e interlobulares. Hay dos hallazgos hemodinámicos que caracterizan tanto a la EPVO como a la HCP: presión de la arteria pulmonar elevada con presión capilar pulmonar normal o disminuida.

A) ENFERMEDAD VENOOCLUSIVA

El diagnóstico específico de EPVO se sugiere radiológicamente cuando los hallazgos de HAP se acompañan de evidencia de edema pulmonar intersticial con un tamaño normal de las cámaras cardíacas⁸¹. La arteria pulmonar central es prominente y solo aparece cardiomegalia global cuando se desarrolla un cor pulmonale; como se ha dicho tanto la aurícula como el ventrículo izquierdo suelen tener una apariencia normal.⁸¹

Las opacidades en vidrio deslustrado (que pueden variar desde mínimas anormalidades centrilobulillares a extensa afectación difusa homogénea y panlobular) y las líneas septales son altamente sugestivas de enfermedad venooclusiva. Los raros casos de esta afectación tan difusa no parecen ser frecuentes, pero sí parecen tener estos hallazgos relativamente específicos³⁸.

Los septos interlobulares engrosados clásicamente se asocian a edema intersticial, mientras que en la sarcoidosis y la linfangitis carcinomatosa suelen ser nodulares⁸². Los nódulos centrilobulares muestran una pobre especificidad, probablemente debido a que en la HAP I aparecen granulomas de colesterol hasta en un 25%. En la EPVO las opacidades centrilobulares deberían corresponder al primer estadio de la enfermedad. Si estas opacidades progresan, tienden a formar opacidades difusas, panlobulares en vidrio deslustrado. La consolidación del espacio aéreo multifocal sucede en pocas ocasiones y puede corresponder a hemorragia parenquimatosa, edema o infarto pulmonar⁸³.

Las adenopatías de la enfermedad venooclusiva han sido descritas en la literatura, probablemente supradiagnosticadas y también pueden aparecer en otros grupos etiológicos especialmente en la enfermedad tromboembólica crónica⁸³. En ausencia de signos sugestivos de enfermedad tromboembólica o cardiopatía, las adenopatías son predictivas de EPVO, de modo que algunos autores incluso dicen que si se excluyen estos dos extremos tienen una especificidad del 100%. Sin embargo, debido a la baja sensibilidad (80%), la ausencia de adenopatías no excluye la enfermedad venooclusiva⁸⁴.

B) HEMANGIOMATOSIS CAPILAR PULMONAR

La HCP se caracteriza por una proliferación anormal de canales capilares de pared fina en el intersticio, está asociada a obstrucción de pequeñas vénulas (lo que histológicamente recuerda al a

enfermedad pulmonar venooclusiva) y provoca HAP. Se manifiesta como una HAP de curso indolente, con disnea, tos, hemoptisis y pérdida de peso⁷⁴.

La HCP en TCMD provoca opacidades nodulares milimétricas, engrosamiento de septos y áreas de opacidad en vidrio deslustrado. Puede verse reflejado la proliferación angiomatoide en estructuras broncovasculares a lo largo de los septos alveolares y en las paredes de los vasos. Conforme la enfermedad progresa, los signos clásicos de HAP secundarias se ponen de manifiesto, incluyendo aumento de calibre de la arteria pulmonar principal y de las cámaras cardiacas derechas.⁷⁶ El patrón en mosaico difiere en la HCP (parcheado y focal en el caso de HAP I, al contrario que en la HCP en las que el patrón en mosaico es más difuso).⁷⁴

1.7.1.2. COLAGENOSIS

Las vasculitis pulmonares son procesos inflamatorios que afectan la vascularización pulmonar y pueden causar destrucción de la pared vascular provocando por tanto daños isquémicos del tejido pulmonar⁸⁵. La HAP puede ocurrir en alguna colagenopatía, pero es particularmente común en esclerodermia⁸⁶, fundamentalmente en la forma limitada (CREST). En la mayoría de las condiciones el grado de HAP (y el grado de afectación de las arterias pulmonares) no se relaciona directamente con la afectación pulmonar, ya que las colagenopatías afectan directamente a la vascularización pulmonar⁸⁷. Las vasculitis pueden

aparecer además en multitud de desórdenes vasculares primarios y secundarios. La mayoría de las entidades provocan patologías superpuestas como neumonitis con capilaritis, daño alveolar difuso, hemorragia pulmonar aguda, obstrucción inflamatoria de APP debido a HAP secundaria o patología pulmonar intersticial. Pueden aparecer otros hallazgos inespecíficos unidos a la HAP tales como el derrame pleural y pericárdico, que según Fischer y cols. se podría relacionar con la presencia de HAP directamente.⁸⁸ Además los síntomas clínicos son inespecíficos.

En la figura 8 se resume no sólo la frecuencia de aparición HAP sino también de hemorragia pulmonar y aneurismas pulmonares de las principales colagenopatías:

| VASCULITIS | HEMORRAGIA PULMONAR | ANEURISMAS PULMONARES | HAP CRÓNICA |
|----------------------------------|---------------------------|------------------------------|-------------|
| A. células gigantes | Raro, focal | Muy raro | Raro |
| A. Takayasu | 4% | Dilataciones postestenóticas | > 60% |
| Poliarteritis nodosa | raro | No | No |
| Poliangeitis microscópica | > 40% | No | No |
| E. Behçet | > 50%, aneurismas focales | > 5% | Desconocido |
| S. Hughes-Stovin | > 50% | > 50% | Desconocido |
| E. Wegener | 8% | No | No |
| S. Churg-Strauss | Raro | No | No |
| Artritis reumatoide | Raro | No | Raro |
| Esclerosis sistémica | Raro | No | 10-60% |
| E. Mixta tejido conectivo | Raro | No | > 60% |
| LUPUS | 4% | No | 4- 40% |

Fig. 8: Frecuencia de aparición en las colagenopatías de hemorragia pulmonar, aneurismas pulmonares y HAP

El angio-TC pulmonar así como el TACAR representan la parte más importante de la radiología en las vasculitis⁸⁹ siendo cruciales en el manejo de los pacientes y en la indicación de otras pruebas^{90, 91, 92}. Un hallazgo muy frecuente es el patrón en mosaico cuando existe afectación de vasos de pequeño calibre⁷¹. En pacientes con vasculitis de vaso grande, el angio-TCMD pone de manifiesto un engrosamiento de la pared de la arteria pulmonar, el cual puede progresar a estenosis del vaso lo que ocasiona oligoemia e infarto pulmonar. Los aneurismas arteriales son bien caracterizables mediante angio-TCMD; cuando sangran pueden provocar hemorragia pulmonar que tiene la apariencia de consolidación lobar a menudo con áreas marginales de opacidad en vidrio deslustrado.⁹³ La vasculitis que más comúnmente se asocian a aneurismas de las arterias pulmonares son el síndrome de Behçet y el de Hughes-Stovin⁹⁴. La hemorragia alveolar secundaria a la extensión de una vasculitis de pequeño vaso es típicamente más difusa y causa inicialmente un patrón en vidrio deslustrado disperso con opacidades en las porciones declives, a menudo con infiltrados en vidrio deslustrado confluentes y engrosamiento intersticial que provocan una apariencia de crazy paving⁹⁵

Las vasculitis no hemorrágicas de pequeño vaso frecuentemente provocan un patrón centrilobular de opacidades en vidrio deslustrado que reflejan infiltrados inflamatorios o consolidaciones periféricas, hallazgos que son característicos de neumonía eosinofílica o neumonía organizada⁹⁵. TCMD en ocasiones muestra signos de HAP secundaria a vasculitis oclusivas de grandes arterias o a oclusión microvascular en vasculitis de pequeño vaso.⁸⁵

A los hallazgos propios de cada etiología que se han mencionado, se pueden asociar los signos de HAP generales descritos en el apartado anterior (aumento de calibre de arterias pulmonares, cavidades cardiacas, aumento del calibre de v. cava...). La HAP ocurre en pacientes con enfermedad vasculítica estenosante central, con una incidencia en la E. de Takayasu de aproximadamente 50%. Se han descrito pocos casos de HAP complicando la arteritis de células gigantes o la enfermedad de Behçet. La HAP se ha descrito en enfermedades reumáticas, incluyendo la enfermedad mixta del tejido conectivo y el LUPUS (entre 45 y un 43 %) respectivamente y muy raro en artritis reumatoide. El mecanismo potencial de la HAP en el LUPUS incluye la neumonitis intersticial, vasculitis arterial pulmonar, trombosis in situ o tromboembolismo pulmonar o ambos e incluso HAP "I"^{96, 97}. El papel del TCMD en el diagnóstico de la HAP en pacientes que se someten a un TC está probablemente infraestimado. La concurrencia de HAP y hemorragia pulmonar difusa debería poner en alerta la sospecha de colagenopatía subyacente; sin embargo, la ocurrencia aislada de HAP no excluye la presencia de muchas de estas colagenopatías.

Es necesario mencionar aquí entidades que, si bien no se encuentran propiamente en el grupo de las colagenopatías son enfermedades que afectan a pequeño vaso pulmonar y pueden provocar HAP. Estas entidades son la displasia broncopulmonar o entidades aún más raras como la histiocitosis de células de Langerhans (característicamente patrón de nódulos cavitados), émbolos de cristales precipitados de nutrición parenteral, embolismo pulmonar microscópico, embolismo en pacientes adictos a drogas por vía parenteral,...⁹⁸ La secuela

morfológica de aquellos pacientes que sobreviven al síndrome de distress respiratorio agudo son oclusión vascular fibroproliferativa que en TCMD se manifiesta como patrón de mosaico indicando enfermedad vascular oclusiva.⁹⁹

Los pacientes con vasculitis de pequeño vaso e HAP generalmente tienen un pronóstico pobre, con una mortalidad a 2 años de un 25-50% en aquellos LUPUS, y similar en pacientes con enfermedad del tejido conectivo, sarcoidosis y probablemente artritis reumatoide. Sin embargo, no existen algoritmos de screening de disfunción del VD en estas tres entidades¹⁰⁰.

1.7.1.3. HAP SECUNDARIA A HIPERTENSIÓN PORTAL

La enfermedad hepática terminal produce complicaciones a nivel de la circulación pulmonar: Síndrome hepatopulmonar, hidrotórax e HAP. El síndrome hepatopulmonar¹⁰¹ se produce por la falta de metabolismo hepático de sustancias vasoactivas (serotonina, tromboxano...) que alcanzan la circulación pulmonar por shunts portosistémicos, originando vasodilatación pulmonar y un desajuste en la relación difusión - perfusión, llevando a hipoxemia¹⁰². Los hallazgos radiológicos son inespecíficos con cardiomegalia, aumento de calibre de arterias pulmonares o signos de redistribución vascular pulmonar. El papel del TCMD es pues limitado dada la inespecificidad de los cambios radiológicos (que son los de HAP), por lo que la utilidad del TC reside en establecer la sospecha de HAP en pacientes con hipertensión portal y descartar otras causas de HAP^{102, 103},

1.7.1.4. HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR ASOCIADA A FÁRMACOS Y DROGAS

La toxicidad pulmonar asociada a drogas cada vez es más frecuentemente asociada tanto en su forma aguda como en la crónica. Numerosos agentes incluyendo drogas citotóxicas y no citotóxicas tienen el potencial de provocar toxicidad pulmonar. Las manifestaciones radiológicas de estas drogas reflejan los procesos histopatológicos subyacentes e incluyen daño alveolar difuso (DAD), neumonía intersticial inespecífica, bronquiolitis obliterante con neumonía organizada (BONO), neumonía eosinofílica, bronquiolitis obliterante, hemorragia pulmonar, edema, HAP o enfermedad venooclusiva¹⁰⁴.

1.7.1.5. HAP RELACIONADA CON VIH

La HAP debido a infección de VIH es una entidad rara, con similar prevalencia entre hombres y mujeres (55% hombres), con un pico de edad al diagnóstico de 33 meses desde el diagnóstico¹⁰⁵. No parece existir correlación entre el número de CD4 o infecciones pulmonares. Otras condiciones que pueden causar HAP en pacientes con VIH¹⁰² son el tromboembolismo pulmonar, la enfermedad venooclusiva, la hipertensión porto-pulmonar y los granulomas de talco, estos últimos en pacientes adictos a drogas por vía intravenosa. La arteriopatía pulmonar plexogénica se ha descrito en el 95% de los pacientes en los cuales se ha excluido otras causas de HAP^{106, 107}. El desarrollo de HAP aumenta la morbi-mortalidad de los pacientes (supervivencia del 50% es de 8 meses sin tratamiento)¹⁰⁹. El síntoma

principal es la disnea, siendo otros edema, tos no productiva, síndrome constitucional y síncope. Los resultados de los test de función pulmonar son fundamentalmente de tipo restrictivo¹⁰⁸.

Los hallazgos fundamentales en TCMD son similares a aquellos observados en la I. Conforme avanza la enfermedad las arterias pulmonares centrales aumentan de calibre, así como las cavidades cardiacas derechas sin embargo, al contrario que los pacientes con HAP I, el aumento de calibre de las arterias pulmonares y no la cardiomegalia es el principal hallazgo. El TC sirve además de para certificar este aumento de calibre de las arterias pulmonares y la cardiomegalia para excluir otras causas de HAP¹⁰⁹.

1.7.2. HAP EN CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS

La hipertensión precapilar pulmonar puede desarrollarse desde un shunt cardiaco izquierda-derecha. Los pacientes con trasposición de grandes vasos tienen también una predisposición a desarrollar hipertensión arterial precozmente¹¹⁰. Parece que los cambios vasculares secundarios a las cardiopatías se corresponden solo con el nivel de la presión arterial pulmonar¹¹¹. La circulación pulmonar en los pacientes adultos con cardiopatías e hipertensión ha demostrado cambios anastomóticos adaptativos que conectan los vasos arteriales (con lesiones plexiformes) con las arterias bronquiales localizadas en los bronquiolos terminales y los vasa vasorum de las arterias pulmonares⁹⁴.

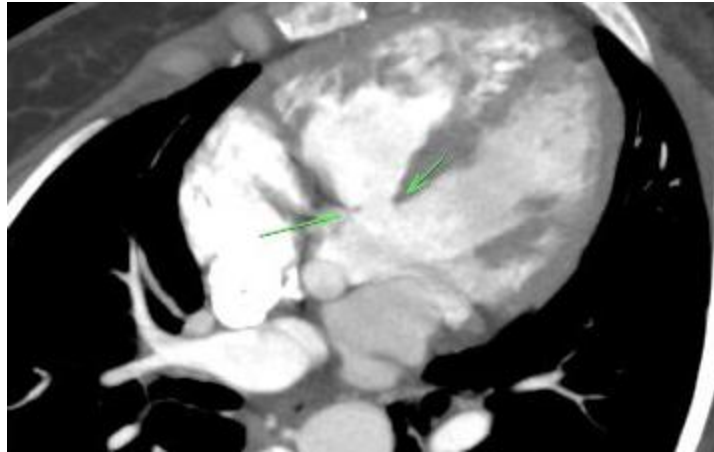


Fig 9: Paciente de 38 años con comunicación interventricular membranosa en situación de Eisenmenger. Nótese el aumento de volumen del ventrículo derecho y la hipertrofia de su pared.

Actualmente las cardiopatías que pueden provocar HAP a menudo se detectan y se reparan en la edad precoz, antes de que aparezcan grandes cambios arteriales^{112, 113}. La vascularización pulmonar puede ser normal, aumentada o disminuida. El aumento de vascularización se asocia con un aumento de la circulación pulmonar (shunts), hipertensión venosa pulmonar o hipertensión precapilar. Además, puede haber colaterales sistémicas de la aorta y de arterias colaterales aorto-pulmonares^{114, 115, 116}. Los hallazgos patológicos se gradúan en función de la severidad, de acuerdo “The Health and Edwards system”¹¹⁷

| |
|---|
| 1. Aumento de la vascularización pulmonar sin cianosis |
| 1.1. Defecto septal ventricular |
| 1.2. Defecto septal auricular |
| 1.3. Ductus arterioso persistente |
| 1.4. Defectos septales aurículo-ventriculares |
| 1.5. Miscelánea de shunts izquierda-derecha |
| 2. Acianóticos con HAP o vascularización normal |
| 3. Disminución del flujo sanguíneo pulmonar |
| 4. Cianosis con aumento del flujo sanguíneo pulmonar |

Fig. 10. Clasificación general de las cardiopatías congénitas.

1.7.2.1. HALLAZGOS EN TCMD DE LAS ANOMALIAS CONGENITAS DE LAS ARTERIAS PULMONARES ¹¹⁸

A) Interrupción proximal unilateral de las arterias: La interrupción proximal de la arteria pulmonar derecha o izquierda se debe a una alteración del desarrollo. El término “interrupción” se utiliza fundamentalmente en ausencia de una arteria pulmonar ya que la porción del vaso que está en el pulmón normalmente está intacto y patente. En TC la parte mediastínica de la arteria pulmonar afectada puede estar completamente ausente o puede terminar a 1 cm. de su origen. El engrosamiento “aserrado” de la pleura y del parénquima subpleural puede deberse a colaterales transpleurales con ramas periféricas de la arteria pulmonar. La HAP afecta entre un 19 y un 25 % de los pacientes con interrupción de la arteria pulmonar y es el determinante más importante para su pronóstico. Debe ser diferenciado de la ausencia o aplasia-agenesia de la arteria¹¹⁹

B) Origen anómalo: acabalgamiento de la arteria pulmonar izquierda: En esta rara alteración del desarrollo la arteria pulmonar izquierda crece desde la parte posterior de la arteria pulmonar derecha y pasa entre la tráquea y el esófago para alcanzar el hilio izquierdo¹²⁰.

C) Dilatación idiopática del tronco pulmonar: Es una rara anomalía que provoca el aumento de calibre del tronco pulmonar, con o sin dilatación de las arterias pulmonares principales. Para diagnosticarlo es necesario excluir patología

cardiaca y pulmonar (fundamentalmente estenosis de las válvulas pulmonares) y confirmar la presencia de la presión normal en el VD y la arteria pulmonar.

D) Malformaciones arteriovenosas: Las malformaciones arteriovenosas también conocidas como fístulas arteriovenosas (AV) son comunicaciones entre la arteria pulmonar y las venas pulmonares que parece deberse a una alteración en el desarrollo normal de los capilares pulmonares¹¹⁶. La detección, caracterización y seguimiento de las MA debe hacerse mediante angio-TC¹²¹, observándose desde micronódulos hasta auténticas masas pulmonares en las que es posible determinar los vasos implicados en ellas.

1.7.3. HAP ASOCIADA CON ENFERMEDADES DEL PULMÓN O HIPOXEMIA.

Las manifestaciones de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) en el TC consisten en reticulación bilateral y simétrica, distorsión arquitectural y afectación en panal de abeja que afecta fundamentalmente a las regiones pulmonares subpleurales y a los lóbulos inferiores¹²². En aproximadamente un 50% de los casos el TC es suficiente para dar un diagnóstico seguro de FPI y así evitar la biopsia pulmonar. Sin embargo es importante conocer también que en otro 50% de los casos los hallazgos de la FPI son inespecíficos y que pueden simular otras patologías pulmonares intersticiales¹²³. El TC ayuda a valorar no solo la presencia de HAP sino que además determinados hallazgos en TC se correlacionan directamente con las alteraciones de los test fisiológicos y analíticos que ayudan a predecir la mortalidad por fibrosis pulmonar¹²⁴. Determinar si la HAP está presente es útil para valorar el

pronóstico de los pacientes con enfermedad pulmonar y para planear terapia específica para ella¹²⁵.

Actualmente la cateterización cardiaca es el gold standard para medir la presión de las cavidades cardiacas¹²⁶ aunque como es invasivo la ecocardiografía es el método más frecuentemente utilizado¹²⁷. Los avances de la RM cardiaca están convirtiendo a esta técnica en el gold-standard para la cuantificación de la función cardiaca en pacientes con fibrosis pulmonar tal y como concluyen Kroft and cols en su trabajo¹²⁸. El TC es una herramienta disponible en la que los diámetros de la arteria pulmonar principal pueden ser fácilmente medidos. Para el grupo de Rana Teres Tan y cols el diámetro de la arteria pulmonar principal mayor de 29 mm. fue suficiente para detectar pacientes con grados incluso leves de HAP.¹²⁹ Sin embargo recientemente, Anand Devaraj y cols¹³⁰ han publicado conclusiones contradictorias. Según este grupo el diámetro de la arteria pulmonar en los casos de fibrosis pulmonar sin HAP es de aproximadamente 31 mm. (por encima de la media de lo normal). Estudios como el de David A. Zisman y cols¹³¹ apoyan esta teoría y sugieren que una mayor fibrosis en TC hace que el pronóstico sea más difícil de predecir en cuanto a la HAP se refiere y que las medidas del calibre de la arteria pulmonar no pueden utilizarse para determinar la presencia ni la severidad de la HAP en pacientes con fibrosis pulmonar a avanzada.

La HAP severa es un hallazgo infrecuente en pacientes con EPOC, y cuando aparece deben buscarse otras causas.¹³²

1.7.4. HAP ARTERIAL TROMBOEMBÓLICA CRÓNICA (HAPTE)

La prevalencia de la HAP tromboembólica (HAPTE) en la población general no ha sido determinada en exactitud y puede haber estado hasta ahora infraestimado significativamente¹³³. Estudios recientes indican que puede haber una incidencia de aproximadamente un 4% después de desarrollar un tromboembolismo pulmonar sintomático agudo¹³⁴. En la enfermedad tromboembólica crónica los émbolos pulmonares no se resuelven completamente, incluso muchas veces se recanalizan y endotelizan resultando en obstrucción de la arteria pulmonar que puede terminar en el desarrollo de HAP. Entre los factores de riesgo destacar que la afectación en las mujeres es ligeramente más frecuente, al igual en pacientes con enfermedad maligna subyacente, enfermedad pulmonar o cardiovascular o en población asiática. Otros factores menos importantes son esplenectomía, shunts ventrículoauriculares, enfermedades inflamatorias crónicas y síndromes mieloproliferativos¹³⁵. Los pacientes pueden permanecer asintomáticos durante varios años antes de presentar síntomas como disnea recurrente, progresiva o aguda, tos no productiva, dolor torácico atípico, taquicardia, síncope y cor pulmonale¹³⁶.

El diagnóstico de la enfermedad es importante porque es una causa potencialmente curable mediante la tromboendarterectomía pulmonar¹³⁷. El TC torácico puede realizarse tanto en pacientes no diagnosticados como en pacientes con sospecha clara de HAPTE. Actualmente el TC forma parte del grupo de técnicas de imagen útiles para la valoración de la HAPTE¹³⁸ (ecocardiografía, gammagrafía y RM).

La base hemodinámica del desarrollo de la HAP no es solo la oclusión de arterias pulmonares, sino también el desarrollo de vasculopatía arteriolar (tanto en áreas no obstruidas como en las que están parcial o completamente obstruidas). En presencia de enfermedad tromboembólica, la circulación sistémica bronquial y no bronquial está aumentada como resultado de anastomosis sistémico-pulmonares, que ayudan a mantener el flujo sanguíneo pulmonar a pesar de la obstrucción arterial.

1.7.4.1 HALLAZGOS FRECUENTES EN TCMD

Además de las alteraciones debidas a la HAP que ya han sido explicadas anteriormente (dilatación de cavidades cardiacas, derrame pleural o pericárdico¹³⁹, aumento de calibre de arterias pulmonares,...) la HAPTE presenta signos característicos en TCMD que se resumen a continuación:

A) ALTERACIONES ARTERIAS PULMONARES

La HAPTE provoca defectos de repleción y dilatación de las arterias pulmonares centrales, al contrario que el aumento de calibre simétrico que se ve en HAP de origen no trombótico, las arterias pulmonares en la HAP de origen trombótica suelen ser asimétricas.

Aunque la angiografía pulmonar era el gold standard¹⁴⁰ para diagnosticar enfermedad tromboembólica es insuficiente ya que por ejemplo el trombo mural residual que no deforma la luz puede pasar inadvertido¹⁴¹. Las anomalías intraluminales son más fácilmente visualizadas mediante TCMD siendo la RM una técnica útil pero menos sensible y específica¹⁴². En pacientes con HAPTE la

variación de los diámetros arteriales está causado por obstrucción multifocal vascular en los cuales el material tromboembólico se organiza o fibrosa, con el subsecuente disminución en tamaño de algunos vasos y un aumento compensador del tamaño de otros¹⁴³. Las arterias aumentadas se ven en áreas de atenuación normal o hiperatenuación del parénquima pulmonar¹⁴⁴. La combinación de la variación de tamaño de las arterias segmentarias y patrón en mosaico en un paciente con HAP debería sugerir el diagnóstico de HAPTE¹⁵¹. Además se están proponiendo nuevos datos que ayuden a determinar la severidad y por tanto el pronóstico de la HAP, siendo uno de los datos más importantes la cuantificación del trombo intraarterial¹⁴⁵. La eficacia del multidetector de 4 canales ya ha sido demostrada en la literatura por varios autores, el primero de ellos fue el trabajo de Pitton et al¹⁴⁶, al que se unieron rápidamente trabajos como el de Revel y cols en 2005¹⁴⁷ y en la actualidad estudios realizados en TCMD de 16 y 64 canales respectivamente²¹³.

Lo más importante para determinar la operabilidad son los cambios tromboembólicos proximales, generalmente en arterias lobares y en ocasiones en nivel segmentario, ya que el nivel subsegmentario es inaccesible a la cirugía y probablemente esté en relación con cambios arteriopáticos¹⁴⁸. El TCMD puede diagnosticar no solo el nivel de afectación arterial, sino que permite una mejor visualización topográfica para el cirujano y la relación con el esternón y las cavidades cardiacas antes de la esternotomía¹⁴⁹.

Dentro de las anomalías de las arterias pulmonares podemos hablar de cuatro grandes grupos:

- Obstrucción arterial completa: El corte abrupto de un vaso provoca un margen convexo del bolo de contraste, lo que ha sido descrito como “signo de la petaca”. En TC se visualiza disminución abrupta del diámetro del vaso con ausencia de material de contraste distalmente, incluso en algunas ocasiones puede simular agenesia de la arteria pulmonar¹⁵⁰.
- Defectos de repleción parciales: El material embólico organizado en las arterias pulmonares aparece como tejido de partes blandas anormal que puede tener un efecto de masa interpuesto entre la superficie de la íntima y el contraste intravenoso de la luz arterial. Un trombo organizado puede causar estrechamiento de los vasos, irregularidades intinales, bandas y membranas¹⁵¹. El *estrechamiento abrupto de los vasos* está causado por recanalización con grandes trombos que rodean la pared arterial. El trombo organizado va paralelo a la luz arterial y aparece como engrosamiento de la pared arterial, en ocasiones produciendo un *contorno irregular* de la superficie intimal. Un trombo crónico en una arteria con un recorrido que es transverso al plano de adquisición tiene la apariencia de defecto intraluminal en media luna, lo que forma ángulos obtusos con la pared del vaso¹⁵². Mediante la ventana de “pulmón” el TCMD permite ver que estas *arterias son de menor calibre* comparadas con los bronquios a los que acompañan, y que pueden terminar abruptamente¹⁵³. La *dilatación postestenótica o aneurismas* puede también darse a consecuencia de los trombos parciales. Las *bandas* se definen como estructuras lineales que se

anclan a ambos extremos terminales del vaso y que tienen una porción libre no anclada. Una banda, generalmente tiene una longitud de entre 0.3 y 2 cm., con un grosor de 1 mm. aproximadamente y normalmente está orientada en la dirección del flujo sanguíneo, a lo largo del eje longitudinal del vaso. Una *membrana* consiste en múltiples bandas que se ramifican formando una red. En TC las bandas y membranas se ven como finas líneas rodeadas de contraste iv. Estos hallazgos se observan más frecuentemente en arterias lobares o segmentarias y raramente aparecen en las arterias pulmonares principales. Los *vasos tortuosos* han sido también descritos en otras etiologías de HAP.



Fig. 11: Ejemplo de HAPTE. Se pueden observar múltiples trombos arteriales adheridos a la pared que a nivel de la bifurcación segmentaria forman membranas. Nótese además la importante tortuosidad de los vasos.

- La calcificación del trombo es muy poco frecuente, en arterias subsegmentarias a menudo es indistinguible de nódulos pulmonares calcificados. Sin embargo su forma tubular y localización en el lugar de la bifurcación arterial pueden ayudar en su diferenciación.

- Aumento de diámetro de la APP: El aumento de la resistencia vascular debido a obstrucción del lecho vascular provoca dilatación de las arterias centrales principales hasta alcanzar un diámetro mayor de 29 mm.. Cuando el ratio del diámetro de la arteria pulmonar principal con respecto a la aorta es mayor de 1 es un indicativo de alta correlación con elevación de la presión pulmonar arterial, especialmente en pacientes mayores de 50 años. En contraste con el aumento simétrico pulmonar típicamente visto en HAP no tromboembólica, las arterias pulmonares centrales en pacientes con HAPTE crónica a menudo tienen un diámetro asimétrico.

B) ARTERIAS COLATERALES BRONQUIALES.

El flujo arterial bronquial aumentado en los pacientes con HAPTE se da en respuesta a obstrucción crónica de las arterias pulmonares. Las arterias bronquiales normalmente se originan en la aorta del mediastino posterior y pueden variar de 2 a 4 en cada lado, se consideran hipertrofiadas cuando tienen más de 1,5 mm. de calibre¹⁵⁴. Además también pueden aparecer hipertrofiados otros vasos sistémicos colaterales como las arterias intercostales y frénicas¹⁵⁵.



Fig. 12 Las flechas muestran arterias colaterales bronquiales e intercostales hipertrofiadas.

C) ANOMALÍAS PARENQUIMATOSAS

Las anomalías parenquimatosas vistas en HAPTE pertenecen a los siguientes grupos:

- Atenuación en mosaico: las áreas de aumento de densidad mal definidas que permiten ver los vasos y las estructuras bronquiales a su través se denomina patrón en mosaico. Éste puede parecer en diversas condiciones como la enfermedad vascular pulmonar, enfermedad de vía aérea pequeña, infecciones, enfermedades por inhalación y enfermedad intersticial pulmonar¹²⁹. En la HAP está causado por perfusión irregular, y según series aparece aproximadamente en un 77% de los pacientes¹⁵⁶.
- Densidades periféricas: Las *opacidades cicatriciales* debidas a infartos pulmonares previas se ven frecuentemente en pacientes con HAPTE en TCMD y pueden aparecer como bandas parenquimatosas, opacidades de base pleural o densidades lineales irregulares periféricas, que por otra parte son inespecíficas. La apariencia más sugestiva de cicatriz debido a un infarto es la que presenta una base pleural. Las cicatrices parenquimatosas a

menudo ocurren en gran número y suelen encontrarse más frecuentemente en los lóbulos superiores acompañados de engrosamiento pleural¹⁵⁷.



Fig 13: Infarto pulmonar: Se observa una opacidad pulmonar periférica, de base pleural en la que se puede observar una arteria con trombo a su interior que se dirige directamente hacia ella

D) DILATACIÓN BRONQUIAL

La dilatación bronquial es un signo poco estudiado e utilizado que según series aparece en 2/3 de los pacientes con HAPTE¹⁵⁶. Sucede al nivel de los bronquios segmentarios y subsegmentarios, adyacentes a aquellos que están severamente estenosados o completamente obstruidos y con arterias pulmonares retraídas. Existen dos teorías distintas que intentan explicar este fenómeno. La primera de ellas propuesta por Wetzel et al¹⁵⁸ plantea que la hipoxia en modelos animales es sugestiva de broncodilatación hipóxica. Otra hipótesis tiene en cuenta la circulación bronquial que nutre las paredes bronquiales: si las arterias están

crónicamente obstruidas hay un aumento de la demanda en la circulación bronquial que da lugar a la perfusión parenquimatosa, posiblemente robando de la pared bronquial los nutrientes y debitándolos, lo que provocaría dilatación de la vía aérea¹⁵⁶.

1.7.4.2 DIFERENCIACIÓN DE TROMBOEMBOLISMO AGUDO Y CRÓNICO

En casos de TEP agudo el diámetro de la arteria pulmonar puede estar aumentado por el impacto de un trombo con flujo pulsátil¹⁵⁹. Por el contrario en la enfermedad crónica el diámetro del vaso distal a una obstrucción completa está marcadamente disminuido. En el TEP agudo un defecto de repleción excéntrico forma bordes agudos con la pared del vaso, al contrario que en el trombo crónico, donde éste aparece con una morfología periférica en “luna creciente” que forma ángulos obtusos con la pared del vaso. Un defecto central no obstructivo agudo aparece rodeado por civ. No solo la morfología del trombo en los casos agudos y crónicos, sino también la presencia de hipertrofia de colaterales sistémicas y el patrón en mosaico pueden ayudar a diferenciar entre estos dos estadios¹⁶⁰. Wittram et al¹⁵² diferenciaron también el trombo agudo del crónico en función de los valores de atenuación del mismo, lo que no ha vuelto a ser demostrado y no se utiliza en la práctica diaria.

1.7.4.3. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LOS TROMBOS INTRAARTERIALES: EMBOLISMO PULMONAR NO TROMBÓTICO

- A) Émbolos sépticos: Aunque ninguno de los hallazgos en TC es específico de émbolos sépticos, a menudo son altamente sugestivos en el contexto clínico adecuado¹⁶¹.
- B) Émbolos parasitarios: Los émbolos de material parasitario per se generalmente no provoca síntomas. En la infección crónica por *Schistosoma mansoni*, después de desarrollar hipertensión portal con shunts portosistémicos¹⁶².
- C) Embolismo tumoral: Embolia tumoral en las arterias pulmonares se encuentran en las autopsias de hasta un 30% de los pacientes con tumores como el carcinoma de células renales, el carcinoma hepatocelular, coriocarcinoma, carcinoma de mama, estómago, próstata y melanoma maligno. TC demuestra arterias dilatadas, arrosariadas o con oclusión vascular y en ocasiones infarto pulmonar¹⁶³.
- D) Embolia por cuerpos extraños: El TC es altamente sensible a la presencia de pequeñas cantidades de aire intravascular. Talco, celulosa y almidón pueden causar trombosis con HAP transitoria, síndrome de HAP aguda con muerte fulminante o cuadros de HAP crónica. Pueden existir embolismos por mercurio, Coils u otros materiales de embolización terapéutica fundamentalmente de vertebroplastias pueden ir también al árbol arterial pulmonar¹⁶³.
- E) Invasión tumoral de las arterias pulmonares: El TC a menudo tiene falsos negativos de compresión extrínseca y no juega un papel vascular importante hasta casos muy avanzados.

- F) Tumores primarios de las arterias pulmonares: Los leiomiomas de las arterias pulmonares presentan realce tras la administración de CIV, siendo su curso fatal antes de desarrollar una HAP crónica como tal.
- G) Neoplasias primarias del tejido conectivo: El sarcoma de Kaposi como otras neoplasias de origen vascular primario (hemangiopericitoma, angiosarcoma, angioendoteliomatosis proliferante y hemangioendotelioma epitelioide) son entidades extraordinarias.

1.7.4.4. ANEURISMAS DE LAS ARTERIAS PULMONARES COMO COMPLICACIÓN DE LA HAPTE

El tromboembolismo pulmonar crónico es una causa relativamente común de formación de aneurismas arteriales. Estos aneurismas tienden a estar asociados a engrosamiento mural, membranas, trombo intramural que puede calcificar. Los aneurismas de las arterias pulmonares aparecen también en cuadros de vasculitis primarias como el Behcet y el síndrome de Hughes-Stovin o en conectivopatías como el Marfan.⁸⁵

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. HIPÓTESIS

La hipótesis general establecida en este trabajo es que el TCMD es una técnica necesaria en la evaluación diagnóstica y pronóstica de la HAP. Esta hipótesis se aceptará como cierta si se cumplen los objetivos que se exponen a continuación, demostrando que existen alteraciones en TCMD que ponen en evidencia la presencia y progresión de la HAP. Para ello se ha recogido toda la casuística del TCMD en la Unidad de HAP del Hospital Universitario Doce de Octubre (HU12O) entre Mayo 2005 y Diciembre 2008.

2.2. OBJETIVOS GENERALES:

- I. Describir los hallazgos de TCMD de los pacientes con HAP en nuestra muestra
- II. Encontrar parámetros TCMD que permitan diferenciar grupos etiológicos
- III. Reconocer qué signos en TCMD se relacionan con los datos de mal pronóstico del resto de pruebas clínicas, ecocardiográficas y hemodinámicas.
- IV. Aclarar el papel del TCMD en los algoritmos de manejo de la HAP.

2.3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- I. Analizar la relación entre la afectación del parénquima pulmonar en TCMD con las pruebas de función respiratoria, la etiología y los hallazgos gammagráficos.
- II. Analizar la correspondencia entre las variaciones de la APP y cavidades cardiacas en TCMD con la severidad hemodinámica, los cambios ecocardiográficos y situación funcional.
- III. Conocer el papel del TCMD en la HAPTE, tanto en su diagnóstico como en la valoración anterior y posterior a la tromboendarterectomía.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio prospectivo de cohortes en una Unidad de HAP (UHAP) del Hospital Universitario 12 de Octubre (HU12O) entre Mayo 2005 y Diciembre 2008 a los que se les realizó un TCMD por una de las indicaciones siguientes:

- a) Diagnóstico inicial de HAP en los 110 pacientes diagnosticados de novo durante ese intervalo en la UHAP. En este grupo se realizó el TCMD con una diferencia menor a 6 meses del cateterismo cardiaco diagnóstico. (*Grupo "TCMD al diagnóstico"*).

- b) Seguimiento en los 295 pacientes de la UHAP ya diagnosticados de HAP, en los que se realizó el TCMD de seguimiento para valoración de deterioro clínico, pre-transplante o pre y post-tromboendarterectomía. (*Grupo "TCMD al seguimiento"*). Los 7 pacientes con HAPTE que tenían TCMD tanto al diagnóstico como post-tromboendarterectomía se han incluido en este grupo para evitar duplicidad.

3.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se tomó como población de estudio a 295 pacientes consecutivos remitidos a la UHAP del HU12O, entre Mayo 2005 y Diciembre 2008 desde el área asistencial dependiente del Hospital y desde todo el territorio nacional (centro de referencia nacional), que fueron diagnosticados de hipertensión arterial pulmonar (PPM > 25 mmHg) mediante cateterismo cardíaco derecho.

3.2.1. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA LA INCLUSIÓN EN LA UHAP

El criterio diagnóstico de hipertensión pulmonar en la UHAP fue presión pulmonar media elevada (mayor de 25 mmHg) en el estudio hemodinámico basal de los grupos I y IV de la clasificación de Dana Point¹.

3.3. RECOGIDA Y ALMACENAMIENTO DE DATOS

En el año 1998 se creó una base de datos en formato Access recabando la información previa y a partir de entonces se introdujeron los datos obtenidos directamente en la base de datos. A partir del año 2005 se añadió un apartado específico con variables de TCMD.

3.4. MATERIAL Y METODOLOGÍA

Se recogieron las siguientes variables clínicas y radiológicas:

3.5.1. VARIABLES CLINICAS

a) Demográficas:

- Edad (al diagnóstico y años de supervivencia desde el mismo en años)
- Sexo (hombre-mujer)
- Peso (Kg)
- Altura (m.)

b) Epidemiológicas:

- Etiología de la HAP (siguiendo la clasificación de Danna Point¹)
- Año de inicio de síntomas
- Año del diagnóstico (que es el momento de realización del cateterismo cardiaco derecho diagnostico).

c) Clínica:

- Clase funcional de la WHO (I-IV) al diagnóstico y al momento de realización TCMD
- T6M. Se realizó en todos los pacientes T6M coincidiendo con el TCMD (sólo se incluyeron aquellos estudios en los que la diferencia de tiempo menor a 3 meses) y siguiendo las guías americanas¹⁶⁴ y europeas¹⁶⁵ :
 - Metros recorridos en el T6M
 - Saturación de O2 inicial y final (%)
 - TA sistólica y diastólica inicial y final (mm Hg)
 - FC inicial y final (lpm)

d) Hemodinámicas: Los parámetros hemodinámicos valorados siguiendo las recomendaciones estandarizadas¹⁶⁶ fueron:

- Presión media de la aurícula derecha (PADm): mmHg
- Presión capilar pulmonar media (PCP): mmHg
- Presión arterial pulmonar sistólica (PAPs), diastólica (PAPd), presión pulmonar arterial media (PAPm) (mmHg)
- Gasto cardíaco (GC): l/min
- Índice cardíaco (IC): estimado como GC/superficie corporal (l/min/m²)
- Resistencia vascular pulmonar arteriolar (RVP): estimada como (PAPm-PCP) / GC (uW)
- Saturación de O₂ en arteria pulmonar (Sat O₂ en AP): %

e) Ecocardiografía: En todos los pacientes se realizó una ecocardiografía bidimensional según las recomendaciones estandarizadas¹⁶⁷ mediante un ecocardiógrafo Vingmed Vivid-7 (General Electric Vingmed, Horten, Noruega). Las imágenes se obtuvieron con un transductor de 3-3,5 MHz y se almacenaron en formato cine loop de tres latidos consecutivos para el posterior análisis. Los estudios fueron realizados por un único ecocardiografista experto en HAP. Para cada variable, el resultado final se obtuvo de la media de tres ciclos. El análisis offline se realizó mediante el software comercializado EchoPAC (General Electric Vingmed, Horten, Noruega). Se realizó ecocardiografía en un intervalo menor a 3 meses de la realización del TCMD. Las variables recogidas fueron:

- Variables relacionadas con el VD:
 - Diámetro diastólico del VD (VDd) en plano apical 4-cámaras, en el tracto de entrada, a nivel de la unión del tercio proximal con los dos tercios distales del VD (cm)
 - Grado de insuficiencia tricúspide (IT): semicuantitativo por Doppler color: SI/NO
- Variables de interdependencia ventricular:
 - I. Exc. del VI (I.Exc.): en plano paraesternal, eje corto, a nivel de los músculos papilares
 - Ratio del diámetro mayor de VI (paralelo al septo interventricular) y el diámetro menor del VI (perpendicular al anterior), durante la telediástole.
- Derrame pericárdico (SI/NO)

f) Pruebas funcionales respiratorias

La espirometría se realizó en régimen abierto con neumotacógrafo marca MasterLab (Erich Jaeger, Wuertzburg, Germany) con una diferencia temporal con respecto al TCMD menor a 3 meses. La capacidad de difusión para el monóxido de carbono se determinó por el método de la respiración única. Se recogieron los valores de los siguientes parámetros según las estandarizadas en la literatura¹⁶⁸ determinando el porcentaje del valor teórico calculado de acuerdo a la edad, talla y sexo del paciente.

- Volumen espiratorio en el primer minuto en litros (FEV1).
- Coeficiente de difusión pulmonar (DLCO).
- Capacidad vital forzada (CVF)

g) Gasometría arterial basal

La gasometría arterial basal se realizó según protocolo habitual¹⁶⁹, mediante punción de la arteria braquial en reposo y respirando aire ambiente con un equipo IL 1306 pH/Blood Gas Analyzer (Izasa, Barcelona). Se determinaron los valores de paO_2 y $paCO_2$ y el porcentaje de saturación de O_2 .

h) Gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión: se consideró positiva o negativa, no se tuvo en cuenta ni el nivel ni grado de afectación¹⁷⁰. Se realizó en un intervalo < 3 meses al cateterismo cardiaco.

3.5.2. PROTOCOLO TCMD

Todos los estudios fueron realizados en TAC Multicorte con los siguientes parámetros (TCMD – 16 canales Philips Brilliance):

- Colimación: 16 x 0,75 mm.
- Reconstrucción 1 x 0,5mm.
- Tiempo de rotación 0,5
- Pitch 0,9
- Dirección: craneocaudal
- Dosis reradiación: 80-90 mAs.

En cuanto a los estudios con contraste intravenoso (contraste yodado) se realizaron con protocolo angio-TC para un mejor estudio de las arterias pulmonares y/o mediastino. En los que no fue necesario se realizó TC de alta resolución

dirigido al parénquima pulmonar. El protocolo utilizado para la administración de contraste intravenoso yodado siguiendo la literatura internacional para minimizar la cantidad de yodo fue¹⁷¹:

- Cantidad: (duración hélice + 6) x tasa de inyección
- Concentración 350 mg/cc
- Velocidad 4 cc/seg
- Bolus tracking: ROI A.i. Umbral 150 UH en el tronco de la arteria pulmonar principal.

3.5.3. DATOS RADIOLÓGICOS TCMD

Las variables analizadas en TCMD recogidas fueron las siguientes:

a) Alteraciones parenquimatosas:

- *Patrón en MOSAICO*: valorado con ventana de pulmón, técnica de reconstrucción minIP, grosor de reconstrucción 5 mm, planos axial, sagital y coronal. Se consideró patrón en patrón en mosaico a un aumento patológico de la densidad del parénquima pulmonar que deja ver a su través vasos y vía aérea¹⁷².



Fig 14...: Patrón en mosaico visualizado en el plano coronal, nótese las áreas de diferente densidad, de márgenes poliédricos.

- *Vascularización periférica*: valorado con ventana de mediastino (700/100), técnica de reconstrucción MIP, grosor de reconstrucción 10 mm., plano coronal. Se valoró en caso de duda en reconstrucciones 3D. Se determinó la presencia o no (SI/NO) de alteración de la vascularización periférica¹⁷³ patológica (engrosamiento vasos periféricos, arteriolas en sacacorchos,...)



Fig. 15 Amputación de arterias en pulmón derecho, escaso número de arterias pulmonares izquierdas en paciente con HAP.

- Engrosamiento de *septos periféricos*, presencia de *fibrosis*, *nódulos*, *infartos pulmonares*⁷⁴: su presencia se valoró con ventana de pulmón y

en los casos necesarios con técnica de reconstrucción MIP y aumentando el grosor de reconstrucción a 10 mm, plano axial (SI/NO). Para diagnosticar la presencia de fibrosis se siguieron las recomendaciones del grupo de Mueller-Mang y cols¹⁷⁴. Se consideró infarto pulmonar a todas aquellas áreas pulmonares de densidad en vidrio deslustrado, de morfología triangular y de base periférica y a las atelectasias pulmonares de base periférica que coincidían con el segmento irrigado por una arteria trombosada¹⁷⁵. Dado que la visualización de septos pulmonares es patológica, se consideró positiva su visualización.

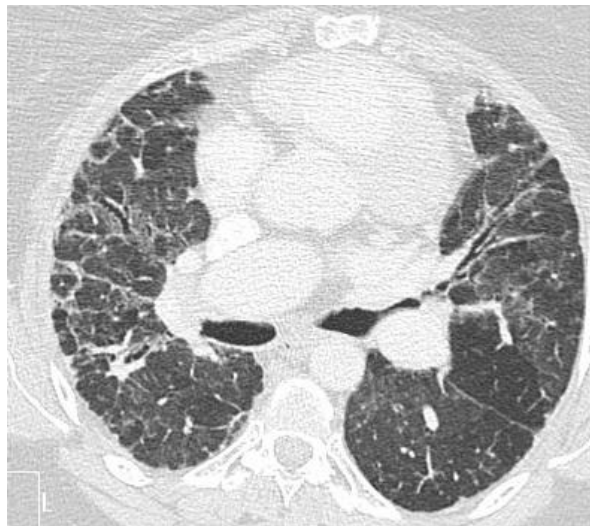


Fig 16: Manifestación muy florida de engrosamiento de septos y ligero a moderado patrón en mosaico en un paciente con sarcoidosis e HPA

b) Alteraciones mediastínicas (valoradas con ventana de mediastino (700/100, plano axial y con aumento del grosor de reconstrucción y técnica MIP cuando fue necesario)

- Presencia de *adenopatías*: SI/NO: se considera adenopatía cuando medido en el plano axial el eje corto de la misma es mayor a 10 mm^{163.})



Fig. 17: ganglio mediastínico cuyo eje corto es < 1 cm y por tanto no se considera adenopatía.

- *Derrame pleural o pericárdico*¹⁹²: SI/NO Se consideró derrame pericárdico cuándo éste alcanzaba un grosor mayor de 3 mm. en el receso pericárdico anterior medido en sentido ántero-posterior en el plano axial. Se consideró derrame pleural cuando éste alcanzaba un grosor mayor a 5 mm. medido también en sentido ántero-posterior en el plano axial.

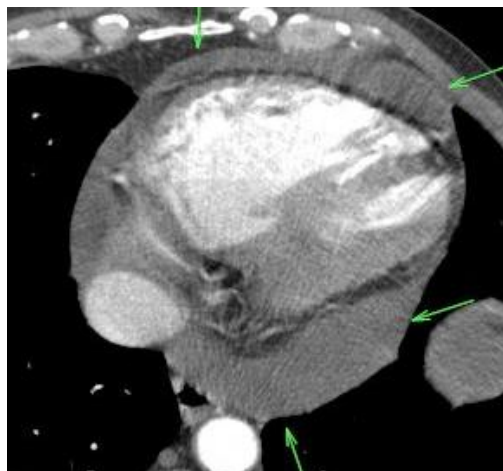


Fig. 18: Derrame pericárdico rodeando la cara inferior de ambos ventrículos.

- Presencia hipertrofia de *colaterales* arteriales (arterias bronquiales, intercostales, frénicas en los planos axial y coronal con técnica MIP⁷² (SI/NO). Dada alta resolución de los nuevos TCMD se consideraron arterias hipertrofiadas a aquellas que alcanzaban un grosor mínimo de 3 mm.



Fig 18: Hipertrofia de arterias intercostales, muestran un recorrido tortuoso con áreas más dilatadas y otras más estenóticas, con un diámetro máximo de 4 mm.

c) Corazón (ventana “cardiac” 700/100) Para la medida de las cavidades cardíacas se siguió el protocolo utilizado por Ghaye y cols⁶⁷. Se realizó un reformateo triplanar a partir de la cual se obtuvo el plano “4 cámaras” idéntico al plano “4 cámaras” descrito para la ecografía. El diámetro de cada ventrículo se obtuvo considerando un plano perpendicular al septo interventricular en el lugar de máxima medida.

- *Diámetros transversos del VD y VI* tomados valores en el plano “cuatro cámaras” y medidas en mm.

- *Relación de los diámetros del VD y VI:* Se consideraron 3 posibilidades, mayor, igual o menor 1, siendo patológica una relación $VI/VD < 1$.
- *Pared del VD (engrosada SI/NO).* Se consideró que la pared del VD estaba engrosada cuando en el plano axial estricto medía más de 3 mm. (para evitar considerar patológica las trabeculaciones del VD)
- *Posición del tabique interventricular:* normal, rectificado o invertido, siendo ésta última posibilidad la anormal. Se consideró que el tabique estaba en posición normal cuando tenía un límite convexo en relación al VD, rectificado, cuando era paralelo al eje mayor del VI o invertido cuando era convexo en relación al VI.



Fig 19: Plano 4 cámaras. Ligera rectificación del septo interventricular.

d) Arterias pulmonares: medidas con la ventana de mediastino en plano axial estricto)⁶⁵

- *Diámetro de APP* (mm), ratio aorta/APP (mayor, igual o menor a 1)
El diámetro en TC de la arteria pulmonar principal se midió en el plano de su bifurcación, formado un ángulo perpendicular con su eje longitudinal y justo lateral a la aorta ascendente¹⁷⁶. El valor considerado como normal en la literatura es menor a 29 mm¹⁷⁶

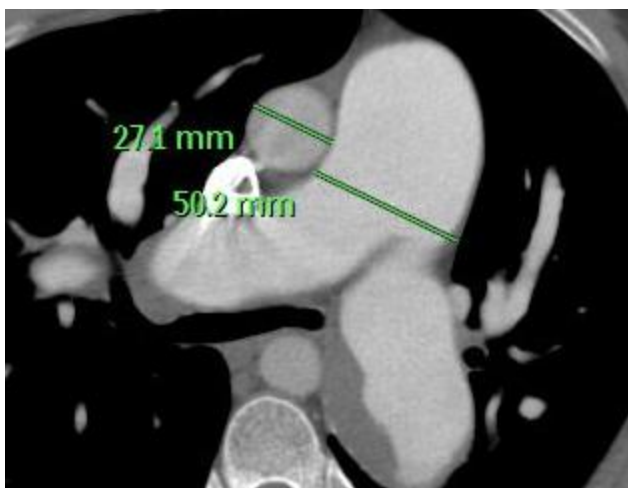


Fig20: Medida de la aorta y del tronco de la arteria pulmonar principal.

- *Relación APP/aorta*: Para ello se midió el diámetro la aorta en el mismo corte que la APP, tomando un eje látero-lateral. Se consideró normal la relación cuando $APP/aorta < 1$ ¹⁷⁷.
- *Presencia (SI/NO) y cuantificación de trombo*. Localización del trombo (tronco de la arteria pulmonar, arterias pulmonares principales, arterias pulmonares lobares y/o nivel segmentario y subsegmentario)
- Presencia de otras *patologías no trombóticas en arterias pulmonares principales*¹⁴⁴ (estenosis, anomalías congénitas,...)

e) Vena cava: reflujo (SI/NO) a vena cava inferior valorada con ventana de mediastino. Se consideró reflujo al llenado anormal de la vena cava, es decir cuando presentaba una densidad medida en Unidades Hounsfield mayor a la arteria pulmonar principal y/o a la aorta.

3.5.4. TRATAMIENTO ESTADÍSTICO DE DATOS

Se analizaron prospectivamente los hallazgos en TCMD y se correlacionaron con el origen etiológico en cada caso y los datos, clínicos, y hemodinámicos, así como la distinción de la necesidad del TCMD en el diagnóstico o en el seguimiento / complicaciones de la enfermedad.

Todos los datos obtenidos se han introducido en una base de datos para su adecuado procesamiento. Esta base de datos fue realizada con el programa Access 1998 y 2000 (Microsoft Office).

Todos los análisis estadísticos y los resultados se realizaron mediante el paquete estadístico SAS^R versión 8.2. Los análisis estadísticos se llevaron a cabo con un nivel de significación del 5%, son bilaterales. Se consideró significación estadística con un valor de $p < 0.05$.

Se realizó un análisis estadístico descriptivo, incluyendo medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas, y frecuencias absoluta y relativa para las categóricas.

Las variables cuantitativas se resumen en su media, desviación estándar (DE), e intervalo de confianza al 95 %. Para el análisis de dos variables continuas se utilizó la prueba de la t de Student para datos independientes y el análisis de la varianza en el caso de comparar 3 grupos o más. En todos los contrastes de hipótesis se rechazará la hipótesis nula con un error de tipo I menor a 0.05.

Para el análisis de las variables cualitativas independientes se utilizó la prueba Ji-cuadrado o prueba exacta de Fisher, en el caso de que más de un 25% de los esperados fueran menores de 5. En todos los contrastes de hipótesis se rechazará la hipótesis nula con un error de tipo I menor a 0.05.

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

Los resultados obtenidos se han estructurado en los siguientes apartados:

1. Resultados del estudio descriptivo

- a. Variables clínicas.
- b. Variables radiológicas.
 - Parénquima pulmonar
 - Mediastino
 - Cavidades cardiacas
 - Arteria pulmonar / aorta
 - Vena cava
 - Grupo HAPTE

2. Resultados de las correlaciones entre las distintas variables radiológicas en TCMD

y las variables clínicas. Se han dividido en los siguientes apartados:

- a) Correlación entre la etiología y las manifestaciones radiológicas
- b) Relación entre las variables clínicas, hemodinámicas, ecocardiográficas, pruebas de función respiratoria y gammagrafía con las modificaciones de las variables radiológicas:
 - i. Alteraciones del parénquima pulmonar
 - ii. Alteraciones mediastínicas
 - iii. Modificaciones en cavidades cardiacas
 - iv. Alteraciones en arterias pulmonares y aorta
 - v. Variaciones en vena cava superior e inferior

- c) Diferencias entre los hallazgos pre y post-tromboendarterectomía: se ha elaborado un análisis específico de la correlación del grupo “seguimiento” de HAPTE ya que eran pacientes a los que se les había realizado toda la batería de pruebas antes y después de la cirugía.
- d) Resumen de las correlaciones estadísticamente significativas.

4.1. RESULTADOS DEL ESTUDIO DESCRIPTIVO

4.1.1. VARIABLES CLINICAS

Se explican este apartado las variables demográficas de todos los pacientes de la Unidad de HAP que se sometieron a TCMD diferenciando en los grupos antes explicados en función de la indicación clínica del TCMD: TCMD al ‘diagnostico’ o al ‘seguimiento’ (recordamos que en este subgrupo se reunieron los pacientes cuya indicación de TCMD fue ‘Empeoramiento clínico’, ‘Pre-transplante’ y ‘Pre y post- tromboendarterectomia’).

El *tiempo* medio transcurrido entre el *comienzo de los síntomas clínicos* y el diagnóstico (1º cateterismo realizado) fue de 3,53 años (DE 1,39). De los 85 pacientes en 59 de ellos el inicio de los síntomas coincidió con la sospecha y confirmación diagnóstica con una diferencia temporal inferior a 6 meses.

La distribución por sexo y etiología es la que se detalla en la tabla 1, mostrando el número total de pacientes en cada grupo y según la indicación de TCMD. Se especifica además el porcentaje de paciente de cada grupo etiológico en el subgrupo diagnóstico y en el subgrupo seguimiento, siendo la HAP más frecuente en mujeres que en hombres y siendo la etiología más prevalente la HAPTE.

| | Total | Diagnóstico | Seguimiento | P-valor |
|------------------|--------------|--------------------|--------------------|----------------|
| N | 85 | 63 | 22 | |
| Sexo | | | | |
| Varones | 32 (37,6%) | 25 (39,7%) | 7 (31,8%) | 0,5121 |
| Mujeres | 53 (62,4%) | 38 (60,3%) | 15 (68,2%) | |
| Etiología | | | | |
| HAPI | 13 (15,8%) | 8 (12,7%) | 5 (21,7%) | 0,2388 |
| HAPTE | 34 (43,4%) | 27 (42,3%) | 7 (31,8%) | |
| CONGENITA | 16 (16,4%) | 12 (19,0%) | 4 (18,1%) | |
| COLAGENO | 13 (15,3%) | 8 (12,7%) | 5 (22,3%) | |
| OTRAS | 9 (8,2%) | 7 (11,1%) | 2 (9,09%) | |

Tabla 1: Distribución del sexo y del grupo etiológico en la muestra.

La edad media de la muestra en el momento de la realización del TCMD fue de 67,8 años y como se puede ver, los pacientes a los cuales se les realizó el TCMD para seguimiento eran más jóvenes que los del grupo diagnóstico. En cuanto a la superficie corporal el punto medio fue 1,7, siendo la media del peso 67,83 Kg, calculado en los 82 pacientes en los que se comprobó su peso en el momento del TCMD.

| | Total | Diagnóstico | Seguimiento | P-valor |
|----------------------|---------------|--------------------|--------------------|----------------|
| N | 85 | 63 | 22 | |
| Edad (años) | | | | |
| Media (DE) | 67,8 (13,9) | 70,3 (13,6) | 60,4 (12,2) | 0,0096 |
| I.C. 95% de la Media | (64,5 ; 71,2) | (66,5 ; 74,1) | (54,1 ; 66,6) | |
| Mediana (P25/P75) | 67,0 (59/77) | 70,0 (61/78) | 60,0 (50/64) | |
| SC | | | | |
| Media (DE) | 1,7 (0,2) | 1,8 (0,2) | 1,6 (0,2) | 0,0038 |
| I.C. 95% de la Media | (64,5 ; 71,2) | (66,5 ; 74,1) | (54,1 ; 66,6) | |
| Mediana (P25/P75) | 67,0 (59/77) | 70,0 (61/78) | 60,0 (50/64) | |

Tabla 2: Distribución de la edad y la superficie corporal en los grupos diagnóstico y seguimiento.

A continuación se muestra la distribución de las variables clínicas, funcionales, gammagráficas, hemodinámicas y ecocardiográficas en el conjunto de nuestros pacientes y en función de los subgrupos de indicación de TCMD. El cateterismo cardiaco y la ecografía también se realizaron en todos los pacientes, considerándose pruebas obligatorias dentro de la UHAP. Por el contrario la gammagrafía se realizó en 68 pacientes (en los 17 restantes no se realizó por falta de indicación (16 pacientes con cardiopatía congénita y 1 paciente con HAP de origen porto-pulmonar).

| | Total | Diagnóstico | Seguimiento | P-valor |
|------------------------|---------------|---------------|--------------|---------|
| N | 85 | 63 | 22 | |
| Clase funcional | | | | |
| I | 1 (1,1%) | 1 (1,6%) | 0,0% | 0,1876 |
| II | 11 (12,9%) | 11 (17,5%) | 0,0% | |
| III | 70 (82,3%) | 48 (76,2%) | 22 (100,0%) | |
| IV | 3 (3,5%) | 3 (4,8%) | 0,0% | |
| T6M* | | | | |
| | 363,8 (107,3) | 366,2 (115,8) | 355,9 (73,8) | 0,7391 |
| Hemodinamia | | | | |
| PADm | 7,6 (5,2) | 7,4 (5,5) | 8,1 (4,2) | 0,6003 |
| PCP | 9,5 (4,1) | 9,1 (3,7) | 10,7 (5,0) | 0,1444 |
| PAPM | 50,8 (16,0) | 47,8 (14,5) | 59,8 (17,4) | 0,0031 |
| GC | 4,4 (1,7) | 4,6 (1,7) | 4,1 (1,6) | 0,2669 |
| IC | 2,6 (0,8) | 2,7 (0,8) | 2,2 (0,9) | 0,0699 |
| RVP | 11,8 (7,8) | 10,7 (6,4) | 15,0 (10,2) | 0,0337 |
| Sat O2 | 90,9 (5,2) | 91,4 (5,2) | 89,6 (5,2) | 0,2269 |
| Ecocardio | | | | |
| DVD | 42,1 (8,5) | 42,8 (8,7) | 39,6 (7,6) | 0,1740 |
| I. exd | 1,3 (0,3) | 1,3 (0,3) | 1,3 (0,3) | 0,8597 |
| IT* | 48,5% | 52,8% | 30,8% | 0,1538 |
| D. pericárdico* | 21,0% | 24,0% | 8,3% | 0,2312 |
| Gasometría | | | | |
| FEV1 | 78,5 (16,6) | 80,6 (15,2) | 67,4 (19,0) | 0,9024 |
| SaO2 | 90,9 (5,2) | 91,0 (5,1) | 89,4 (5,9) | 0,2269 |
| paO2 | 60,6 (11,5) | 61,6 (11,5) | 51,5 (6,9) | 0,5101 |
| Gammagrafía | | | | |
| Normal | 52,9% | 49,1% | 70,0% | 0,1297 |
| Patológica | 20,6% | 22,8% | 10,0% | |
| No valorable | 26,5% | 28,1% | 20,0% | |

Tabla 3: distribución de las variables clínicas, funcionales, gammagráficas, hemodinámicas y ecocardiográficas. IT*: presencia de IT, Derrame pericárdico*: presencia de derrame pericárdico.

4.1.2. VARIABLES RADIOLÓGICAS TCMD

En este apartado se pormenoriza la distribución de las variables radiológicas en la muestra, en la tabla 4 se detallan los datos tanto al diagnóstico como al seguimiento. Para simplificar su descripción, y tal y como se hizo en el apartado método de recogida de los datos de imagen, se han dividido en 5 grandes grupos los hallazgos radiológicos en función de la región anatómica a la que afecta la HAP: el parénquima pulmonar, las cavidades cardiacas, las arterias pulmonares, las venas cavas y el mediastino. Para facilitar la comprensión al lector se ha considerado a los espacios pleural y pericárdico dentro de “mediastino”. Al igual que en la descripción de los datos no radiológicos, en los siguientes apartados se muestra la distribución de las variables en el total de los pacientes y en los dos subgrupos “diagnóstico” y “seguimiento”. Tal y como se ha explicado, la medida de las cavidades cardiacas solo pudo ser realizada en aquellos pacientes en los que el TCMD fue realizado con civ.

| | Total | Diagnóstico | Seguimiento | P-valor |
|--------------------------------------|--------------|--------------------|--------------------|----------------|
| N | 85 | 63 | 22 | |
| PARENQUIMA PULMONAR | | | | |
| Nº Lób. mosaico | 3,2 (2,1) | 3,1 (2,1) | 3,8 (2,3) | 0,4297 |
| Septos | 32% (n= 28) | 33% (n= 21) | 30% (n= 7) | 0,1949 |
| Nódulos | 19%(n=16) | 11% (n= 7) | 39%(n=9) | 0, 0937 |
| Fibrosis | 3% (n= 4) | 6% (n= 4) | 0% (n= 0) | |
| MEDIASTINO | | | | |
| Adenopatías | 12% (n=11) | 9% (n=7) | 18%(n=4) | 0,2364 |
| Derrame pleural | 18% (n=16) | 22% (n=13) | 16%(n=3) | 0,5674 |
| Derrame pericárdico | 32% (n=27) | 29% (n=18) | 40%(n=9) | 0,0932 |
| ARTERIA PULMONAR Y AORTA | | | | |
| Aorta | 31,0 (5,4) | 31,0 (5,4) | 31,2 (5,6) | 0,2456 |
| APP | 39,2 (7,8) | 37,9 (6,5) | 43,0 (10,0) | 0,1002 |
| Aorta/APP | 0,8 (0,3) | 0,82 (0,3) | 0,72 (0,2) | 0,1047 |
| VENA CAVA SUPERIOR E INFERIOR | | | | |
| DiámetroVCS | 24,0 (5,2) | 24,0 (5,5) | 23,9 (3,8) | 0,6839 |
| DiámetroVCI | 31,6 (5,3) | 31,5 (5,6) | 32,3 (4,1) | 0,1646 |
| Reflujo | 39 (46%) | 31 (50%) | 7 (32%) | 0,4322 |
| CAVIDADES CARDIACAS | | | | |
| N | 70 | 52 | 18 | |
| VI | 38,5 (9,3) | 37,9 (8,9) | 40,6 (10,6) | 0,2740 |
| DVD | 51,2 (11,7) | 51,6 (11,4) | 49,9 (13,0) | 0,1712 |
| VI/VD | 0,8 (0,3) | 0,8 (0,3) | 0,9 (0,4) | 0,2365 |
| Pared VD | 3,0 (3,6) | 3,0 (3,7) | 3,6 (4,8) | 0,0932 |
| Septo patológico | 67% (n=47) | 67 % (n=35) | 66% (n=12) | 0,1004 |

i

Tabla4: Variables radiológicas

a) Alteraciones parenquimatosas:

Los datos de afectación parenquimatosa relacionadas con la HAP cuantificados fueron el número de lóbulos afectados por el patrón en mosaico, la presencia de septos, de nódulos y de fibrosis pulmonar. Además de estas variables en 22 (25.8%) pacientes se encontraron otras alteraciones en el parénquima pulmonar no relacionadas directamente con la HAP, de los cuales 21 : 1 caso de carcinoma epidermoide, 3 casos de secuelas de infección tuberculosa, 3 pacientes con consolidaciones neumónicas, 2 con bronquiectasias, 4 con opacidades de densidad en vidrio deslustrado (interpretadas como probables procesos infecciosos) y 9 pacientes con atelectasias (4 de las cuales eran sugestivas de infartos de pulmón).

De entre las variables cuantificadas la alteración más frecuente fue la presencia de “patrón en mosaico”. De los 85 pacientes 21 (24%) de ellos no presentaron ningún lóbulo afectado por el “patrón en mosaico” y sin embargo 24 (28%) presentaron todos los lóbulos afectados. Teniendo en cuenta el conjunto de la muestra, la media fue de 3,2 lóbulos afectados por mosaico en cada paciente.

El resto de alteraciones parenquimatosas aparecieron con menor frecuencia, existiendo septos engrosados en el 32%, nódulos en 19% y fibrosis solo en 3% (este valor tan bajo no permite calcular un p-valor para la distribución de la fibrosis). En la tabla 4 se han resumido el número y porcentaje de casos con estas alteraciones en la muestra global y el porcentaje de aparición en cada grupo de indicación del TCMD.

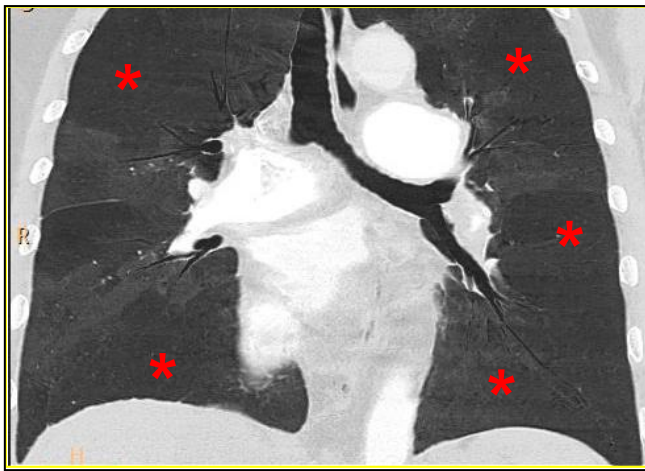


Fig. 21

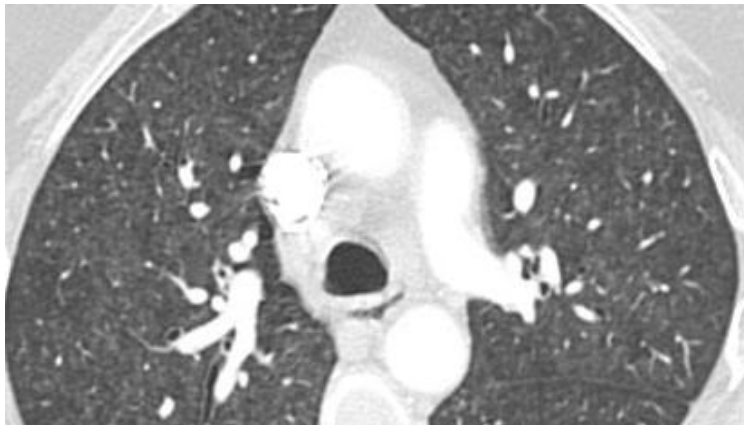


Fig 22



Fig 23

Fig 21, 22 y 23: Ilustración de las principales alteraciones pulmonares: Fig. 21 patrón en mosaico en paciente con HAPTE, fig 22 engrosamiento de septos leve en paciente con esclerodermia, fig 23 fibrosis pulmonar en paciente con sarcoidosis.

b) Alteraciones mediastínicas:

En la tabla 4 se muestran los porcentajes de aparición de adenopatías, derrame pleural y pericárdico en la muestra general de pacientes y el porcentaje de aparición en cada grupo de indicación del TCMD. Tal y como se puede ver, la alteración “mediastínica” más frecuente fue la presencia de derrame pericárdico, que apareció en 27 casos, con mayor incidencia en los pacientes en los cuales se realizó el TCMD para seguimiento de la enfermedad.

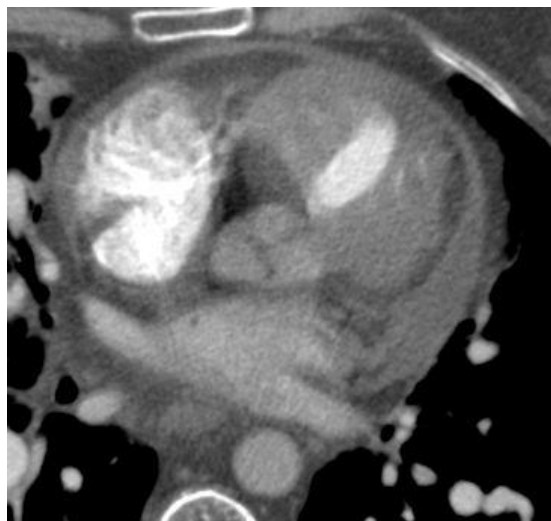


Fig. 14: Corte axial estricto donde se observa un derrame pericárdico ligero

c) Corazón:

Se demostró una alteración de la relación VI/VD en 70 de los 85 pacientes en los que el TCMD se hizo con civ y por tanto se pudo calcular con exactitud el diámetro de los ventrículos.

La aurícula derecha apareció “cuantitativamente” dilatada en 63 pacientes. Dado que la cuantificación del tamaño de la aurícula derecha es inexacta en TCMD sin sincronización cardíaca (ya que su morfología es irregular y requiere cálculos de volumen) no se incluyó en el conjunto de las variables radiológicas tenidas en cuenta en esta tesis.

La posición del septo IV fue patológica en un 67% de los casos, sin diferencias significativas en los grupos diagnóstico y seguimiento, siendo normal en resto de los pacientes (n = 23). Al igual que para la cuantificación de las medidas del VI y VD, solo se pudo valorar la posición del septo en aquellos pacientes en los cuales el TCMD se hizo con civ.

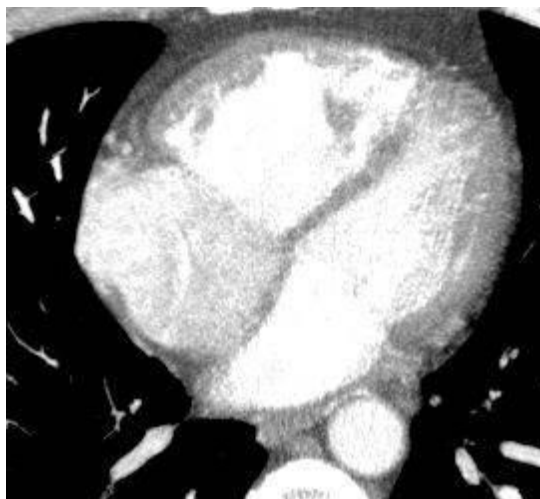


Fig. 15: inversión del septo interventricular que es convexo con respecto a la cavidad del ventrículo izquierdo.

d) Arterias pulmonares y aorta:

El *diámetro medio del tronco de la arteria pulmonar* principal fue de 39,2 mm, sin diferencia significativa entre los dos grupos. Como se puede ver existió una alteración de la relación *aorta/APP* a expensas del aumento de diámetro de la APP.

La *distribución del trombo intraarterial* en los pacientes con HAPTE se explica en el apartado dedicado a la HAPTE



Fig. 16: Paciente con HAPTE con defectos de repleción arteriales a nivel de las AP principales.

e) Vena cava:

El diámetro de la VCS y VCI se pudo medir en todos los pacientes, demostrando una distribución muy similar entre los grupos diagnóstico y seguimiento. El reflujo de civ a VCI evidentemente solo se pudo valorar en los 70 pacientes a los que se les realizó el TCMD con civ.

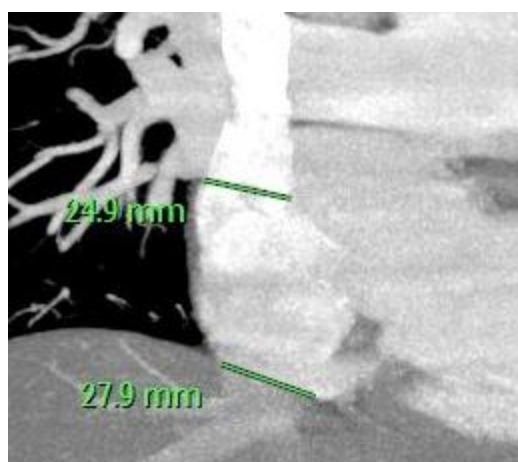


Fig 17.: reconstrucción coronal que muestra los diámetros de VCS e VCI

g) Grupo HAPTE:

De los 85 pacientes de la muestra 34 (43%) eran de origen HAPTE, de los cuales 27 (79,4%) al diagnóstico y 7 (20,6%) al seguimiento. Esto supone entre los pacientes del grupo al diagnóstico 42% tenían HAPTE y entre los del seguimiento el 31,8%. En 27 pacientes (79,4% del grupo de HAPTE) el TCMD se realizó en el momento del diagnóstico de la HAP y en 7 (20,5% del grupo de HAPTE) se hizo para seguimiento, en concreto, para valoración de previa y posterior a tromboendarterectomía. De estos 7 pacientes 2 eran mujeres y 5 hombres con un intervalo de edad comprendido entre los 26 y los 69 años. Las principales complicaciones postquirúrgicas fueron: 1 derrame pericárdico, 3 derrame pleural, 2 insuficiencia cardiaca; la supervivencia fue del 100%.

Un paciente con HAP de origen cardiopatía congénita presentó defectos de repleción intraarterial, probablemente en relación a un episodio de tromboembolismo pulmonar agudo; este paciente no se incluyó en el

estudio de la distribución del trombo intraarterial al no considerarse un trombo crónico. Los hallazgos radiológicos que presentaron los pacientes del grupo etiológico HAPTE se resumen en la tabla 5:

| Variables radiológicas HAPTE | | |
|-------------------------------------|-------------------------|----------------|
| N lóbulos mosaico | Media (DE) = 3,8 (2,1) | |
| Engrosamiento septos | n = 4 (11,7%) | |
| Presencia de nódulos | n = 5 (14,7 %) | |
| Fibrosis pulmonar | n = 1 (2,9%) | |
| Presencia adenopatías | n = 1 (2,9%) | |
| Derrame pleural | n = 7 (20,5%) | |
| Derrame pericardico | n = 9 (26,5%) | |
| Diámetro VI | Media (DE) = 41,1 (8,9) | |
| Diámetro VD | Media (DE) = 48,3 (14) | |
| VI / VD | Media (DE) = 0,8 (0,3) | |
| Pared VD | Media (DE) = 3,1 (3,7) | |
| Tabique iv patológico | n = 14 (41,2%) | |
| VCS | Media (DE) = 23,9 (6,2) | |
| VCI | Media (DE) = 33,5 (5,6) | |
| Aorta | Media (DE) = 32,5 (5,1) | |
| APP | Media (DE) = 38,9 (5,9) | |
| Aorta / APP | Media (DE) = 0,9 (0,2) | |
| Distribución del trombo | | p-valor |
| tronco | 6 (17,06%) | 0,4579 |
| principales | 15 (44,1%) | |
| lobares | 7(20,5 %) | |
| segmentarias | 6 (17,6%) | |

Tabla 5: Variables radiológicas en el grupo HAPTE y distribución del trombo en los distintos niveles arteriales en cada grupo de indicación al TCMD

4.2. RESULTADOS DEL ESTUDIO DE CORRELACIÓN

Se expone a continuación la correlación entre los hallazgos radiológicos y las variables clínicas, ecocardiográficas, T6M y pruebas de función respiratoria de todos los pacientes de la muestra; todas las pruebas fueron obtenidas con diferencia menor a 6 meses a la realización del TC. Se presenta también la correlación entre los hallazgos radiológicos y los resultados hemodinámicos del grupo “diagnóstico” ya que consideramos que un cateterismo realizado con más de 6 meses de diferencia con respecto al TCMD no puede ser comparable a éste y por tanto no se pueden establecer relaciones en el grupo “seguimiento” con las variables hemodinámicas. Dada su relevancia, el primer apartado se dedica únicamente a las correlaciones de las variables radiológicas con la etiología de la HAP.

4.2.1. CORRELACION DE CADA GRUPO ETIOLOGICO DE HAP CON LAS VARIABLES RADIOLOGICAS

En la tabla 6 se detalla la correlación entre la etiología de la HAP con los hallazgos radiológicos siguiendo el esquema utilizado hasta ahora de 5 grandes grupos radiológicos.

| | Total | HAPI | HAPTE | Congénita | Colágeno | Otras | p-valor |
|----------------------------|-------------|-------------|------------|-------------|------------|-----------|---------|
| Parénquima pulmonar | | | | | | | |
| N lóbulos mosaico | 3,2 (2,1) | 2,1 (2,0) | 3,8 (2,1) | 3,4 (2,0) | 3,3 (1,9) | 1,5 (2,0) | 0,0373 |
| Septos engrosados | 28 | 7 (21%) | 4 (13%) | 6 (17,4%) | 7 (30,4%) | 4 (13%) | 0,0022 |
| No septos | 57 | 4 (13%) | 30 (60%) | 10 (16%) | 6 (8%) | 5 (6%) | |
| Nódulos | 16 | 4 (23,1%) | 6 (38,5%) | 0 (0,0%) | 5 (30,8%) | 1 (7,7%) | 0,0927 |
| No nódulos | 69 | 9 (13,3%) | 28 (40,4%) | 16 (23,6%) | 8 (11,7%) | 8 (12%) | |
| Mediastino | | | | | | | |
| Adenopatías | 11 | 5 (45,4%) | 1 (10,0%) | 1 (10,0%) | 3 (30,0%) | 1 (10%) | 0,05 |
| No adenop. | 74 | 8 (10,8%) | 33 (44,5%) | 15 (20,5%) | 10 (13,8%) | 8 (10,8%) | |
| Derrame pericardio | 16 | 3 (20,0%) | 6 (40,0%) | 0 (0,0%) | 6 (40,0%) | 1 (6,2%) | 0,0213 |
| No Derr pericardio | 47 | 6 (11,9%) | 26 (57%) | 10 (23,8%) | 3 (7,1%) | 2 (4,2%) | |
| Cavidades cardiacas | | | | | | | |
| VD | 51,2 (11,4) | 52,9 (9,8) | 53,8 (11) | 48,3 (14) | 42,3 (9) | 59,3 (13) | 0,0373 |
| VI | 38,5 (9,3) | 40,1 (12,3) | 38,1 (9,3) | 41,1 (8,9) | 36,7 (3,9) | 30 (4,5) | 0,3149 |
| VI/VD | 0,8 (0,3) | 0,8 (0,3) | 0,8 (0,3) | 0,9 (0,2) | 1 (0,2) | 0,5 (0,1) | 0,0954 |
| Septo normal | 23 | 6 (26%) | 12 (52%) | 1 (4,8%) | 4 (16,3%) | 0 (0,0%) | 0,1344 |
| Septo patológico | 47 | 6 (12,9%) | 23 (48%) | 10 (21,4%) | 4 (8,5%) | 4 (8,5%) | |
| Vena cava | | | | | | | |
| VCS | 24,0 (5,2) | 25,1 (5,0) | 23,9 (6,2) | 23,0 (4,9) | 25,3 (3,6) | 25 (2,6) | 0,8891 |
| VCI | 31,6 (5,3) | 30,3 (3,3) | 33,5 (5,6) | 28,2 (5,8) | 28,3 (5,2) | 35,7 (1) | 0,0215 |
| Arteria pulmonar | | | | | | | |
| APP/aorta | 0,8 (0,3) | 0,8 (0,2) | 0,9 (0,2) | 0,8 (0,5) | 0,8 (0,1) | 0,8 (0,2) | 0,9880 |
| APP | 39,2 (7,8) | 35,5 (6,6) | 38,9 (5,9) | 43,2 (10,2) | 37,8 (7,0) | 38,2 (6) | 0,1144 |

Tabla 7: correlación de las variables radiológicas con los grupos etiológicos.

- Correlación de la etiología con el número de lóbulos afectados por mosaico: Se ha visto que la HAPTE es la que presenta más frecuentemente afectación en mosaico con una media de 3,8 lóbulos afectados (el 68% de casos con HAPTE tenían al menos 1 lóbulo afectado por mosaico), existiendo una baja afectación en mosaico en la HAPI. El número de pacientes en cada grupo etiológico fue insuficiente para poder obtener resultados de correlación por parejas.

- Correlación de la etiología con la presencia de septos engrosados: Las colagenopatías y la HAPI son el grupo que más se asocia a la presencia de septos, existiendo septos solo en 4 de los 34 pacientes con HAPTE. Dado el escaso número de pacientes que presentaron septos en cada uno de los grupos etiológicos, no fue posible tampoco extraer datos concluyentes del estudio de la correlación por parejas.

- Correlación entre la presencia de nódulos y la etiología: existe una tendencia en cuanto a la presencia de nódulos y la etiología, ya que la HAP tromboembólica y la debida a cardiopatías congénitas presentan nódulos con muy poca frecuencia, mientras que la HAPI o las colagenopatías lo hacen con más frecuencia.

- Correlación entre la etiología y la presencia de derrame pericárdico en TCMD: se ha observado que la HAP por Enfermedades del colágeno se correlaciona ($p = 0,0213$) con la presencia de derrame en el grupo “TC al

diagnóstico”. En el grupo general también existe una tendencia hacia la relación derrame pleural y colagenopatías pero no es estadísticamente significativa ($p = 0,067$). Además las colagenopatías parecen presentar mayor cantidad de derrame pleural y pericárdico que el resto de los grupos, aunque no podemos mostrar resultados estadísticos debido a que no se incluyó en el diseño del estudio la cuantificación del derrame (SI/NO). Ante los hallazgos se analizó el grupo de HAP por enfermedades del colágeno de forma independiente, observándose que en ellos la presencia de derrame pericárdico en TCMD se correlaciona con el I. exc. $> 1,5$ y con un menor número de metros recorridos en el T6M.

- Correlación entre la presencia de adenopatías y la etiología: Se ha observado correlación entre la presencia de adenopatías la etiología de la HAP, siendo la HAPI el grupo que más adenopatías presentó.
- Correlación entre el diámetro de VD y la etiología: Existe relación estadísticamente significativa con la etiología de la HAP, de modo que el grupo de las colagenopatías es el que se correlaciona con menores diámetros del VD.
- VI/VD se correlaciona con la etiología con una $p = 0,0954$ del HAP de modo que el grupo de las colagenopatías son el que presentan mejor la relación.

- Hemos observado también correlación entre VCI y la etiología de la HAP, de modo que los pacientes con HAPTE presentan los valores de VCI más elevados, al contrario que la HAP cuya etiología son las enfermedades del colágeno o las cardiopatías congénitas.

4.2.2. ALTERACIONES PARENQUIMATOSAS

Las alteraciones parenquimatosas cuantificadas fueron la afectación en mosaico, la presencia de septos engrosados y de nódulos pulmonares.

La correlación de fibrosis pulmonar con el resto de variables fue también estudiada, pero no se pudieron obtener conclusiones debido al insuficiente número de positivos para fibrosis pulmonar (3 pacientes).

Se realizó asimismo un estudio de correlación entre “otros hallazgos pulmonares” (atelectasias pulmonares, neoplasias, infecciones agudas o secuelas post-infecciosas,...) y las pruebas de función respiratoria encontrando correlación estadísticamente significativa con paO_2 , de modo que los pacientes con otras alteraciones parenquimatosas presentaban una paO_2 peor que el resto ($p = 0,0073$). Sin embargo dada la heterogeneidad del grupo no lo hemos considerado en nuestro estudio.

a) Número de lóbulos afectados con patrón en mosaico

Se observa correlación estadísticamente significativa del número de lóbulos afectados de mosaico con la etiología, hallazgos gammagráficos y DLCO y la clase funcional.

- Correlación con gammagrafía V/Q: El número de lóbulos que presentaban patrón en mosaico no se correlaciona directamente con el hecho de encontrar gammagrafía patológica o normal aunque existe una tendencia que indica que cuantos más lóbulos afectados por mosaico más probabilidades de gammagrafía +. Recordar en este punto que la etiología de los pacientes con gammagrafía + fue únicamente HAPTE.

| | TOTAL | Gammagrafía - | Gammagrafía + | Grammagrafia no específica | P-valor |
|-------------------|-----------|---------------|---------------|----------------------------|---------|
| N | 66 | 34 | 14 | 18 | |
| Media (DE) | 3,2 (2,1) | 2,5 (2,0) | 3,7 (2,2) | 3,3 (1,9) | 0,1082 |

Tabla 8: Número de lóbulos afectados por patrón en mosaico en los 66 pacientes a los que se realizó gammagrafía.

Sin embargo, cuando el patrón en mosaico afecta a prácticamente todo el pulmón (4 ó 5 lóbulos) sí existió correlación estadísticamente significativa ($p < 0,001$) con una gammagrafía positiva.

Fig. 18: Datos gammagráficos en los 19 pacientes con 5 lóbulos afectados por patrón en mosaico.

- Correlación con DLCO y clase funcional: Al igual que lo que sucedía con la gammagrafía cuando el patrón en mosaico afecta a prácticamente todo el pulmón (4 ó 5 lóbulos) sí existió correlación estadísticamente significativa con valores patológicos de DLCO y con las peores clases funcionales (III y IV).

| | Total pacientes | Pacientes con 5 lóbulos en mosaico | P-valor |
|-----------------|-----------------|------------------------------------|---------|
| N | 85 | 19 | |
| NYHA 0 | | | |
| I – II | 13 (14,5%) | 3 (16,7%) | 0,0125 |
| III – IV | 72 (85,5%) | 16 (83,3%) | |
| DLCO s n | | | |
| Normal | 38 (44,4%) | 7 (36,8%) | 0,0448 |
| Patológico | 47 (55,6%) | 12 (63,2%) | |

Tabla 9: Correlación entre los pacientes con extensa afectación del parénquima pulmonar por patrón en mosaico (5 lóbulos) con la clase funcional y la DLCO.

Como se muestra en tabla 10, no se encontró correlación significativa entre la afectación en mosaico y otras variables clínicas.

| | Coef. correlación (r) | P-valor |
|-----------------|-----------------------|---------|
| DVD | 0,0709 | 0,5484 |
| I. Exc. | -0,0485 | 0,7033 |
| FEV1 | -0,1686 | 0,1510 |
| SaO2 | 0,0860 | 0,5062 |
| paO2 | 0,0744 | 0,5721 |
| metros6M | -0,0099 | 0,9355 |

Tabla 10: correlación de la aparición en mosaico con otras variables clínicas.

b) Presencia de septos engrosados

Se observó correlación estadísticamente significativa entre la presencia de septos periféricos engrosados con la etiología, la existencia de derrame pericárdico, SaO₂, paO₂ y metros recorridos en T6M. No se ha encontrado correlación con las variables hemodinámicas excepto el IC.

Al contrario que lo que sucedía con el patrón en mosaico, no se ha observado correlación entre la presencia de septos y la gammagrafía, DLCO ni clase funcional. Tampoco se ha demostrado correlación entre la presencia de septos y la variación del VD en ecocardiografía.

- Derrame pericárdico: como se puede ver en la siguiente tabla los pacientes que presentaron septos tenían también derrame pericárdico en la ecocardiografía.

- Saturación arterial O₂, paO₂ y T6M: En nuestros pacientes con septos en TCMD la SaO₂ fue menor ($p = 0,0499$) que aquellos en los que no se observó engrosamiento de septos. La presencia de septos se correlaciona con bajos niveles de paO₂ y con menor número de metros caminados en el T6M.

| | Total | Septos | No Septos | p-valor |
|------------------------|---------------|---------------|--------------|---------|
| N | | 28 | 57 | |
| Derrame | | 11 (39,3%) | 6 (12,5%) | 0,0147 |
| No derrame | | 17 (60,7%) | 51 (89,5%) | |
| SaO₂ | 90,9 (5,2) | 88,9 (5,4) | 91,4 (5,1) | 0,0499 |
| paO₂ | 60,6 (11,5) | 52,0 (9,8) | 63,8 (9,9) | 0,009 |
| T6M | 363,8 (107,3) | 314,5 (114,2) | 391,3 (98,9) | 0,0123 |

Tabla 11: Correlación de la presencia del engrosamiento de septos y la presencia de derrame pericárdico en ecocardiografía. Se muestra también SaO₂, paO₂ y los metros caminados en el T6M.

c) Presencia de nódulos

No se ha hallado correlación estadísticamente significativa ($p > 0,05$) entre la presencia/ausencia de nódulos y variables clínicas, hemodinámicas, de función respiratoria ni ecocardiológicas tal y como se muestra en la siguiente tabla. Se muestra también la ausencia de correlaciones significativas entre la aparición de nódulos pulmonares y el grado de afectación hemodinámica. Solo se han incluido en el estudio de correlación en este caso el grupo “diagnóstico” ya que tal y como se explicó anteriormente, la diferencia temporal entre el grupo “seguimiento” y el TCMD fue mayor de 6 meses:

| | Nódulos | No nódulos | P-valor |
|---|----------------|-------------------|----------------|
| N | 16 | 69 | |
| Clase funcional | | | |
| I – II | 7,7% | 16.1% | 0,1876 |
| III-IV | 92,3 % | 83,9 % | |
| T6M* | | | |
| | 341,3 (80,3) | 368,5 (112,1) | 0,4270 |
| Ecocardio | | | |
| DVD | 38,7 (7,8) | 42,9 (8,6) | 0,1182 |
| I. exd | 1,2 (0,2) | 1,3 (0,3) | 0,6848 |
| IT* | 63,6%) | 44,4%) | 0,2454 |
| D. pericárdico* | 9,1%) | 23,5%) | 0,2860 |
| Gasometría | | | |
| FEV1 | 83,6 (11,6) | 77,1 (17,4) | 0,1823 |
| SaO2 | 91,2 (5,6) | 90,7 (5,2) | 0,7377 |
| paO2 | 63,6 (13,5) | 59,6 (10,9) | 0,2601 |
| Gammagrafía (66 pacientes) | | | |
| N | 12 | 54 | |
| Normal | 7 (58,3%) | 27 (50,9%) | 0,6744 |
| Patológica | 3 (25,0%) | 11 (20,0%) | |
| No valorable | 2 (16,7%) | 16 (29,1%) | |
| Hemodinamia (SOLO GRUPO DIAGNOSTICO) | | | |
| PAD | 5,7 (2,8) | 7,7 (5,7) | 0,3650 |
| PAPM | 49,3 (16,3) | 47,9 (14,3) | 0,8119 |
| GC | 4,1 (2,0) | 4,1 (1,6) | 0,4996 |
| IC | 3,4 (1,0) | 2,7 (0,8) | 0,0699 |
| RVP | 13,0 (5,2) | 10,2 (6,5) | 0,3216 |

Tabla 12: Correlación de la existencia de nódulos con el resto de variables clínicas, ecocardiográfica, gammagráficas y hemodinámicas.

4.2.3. ALTERACIONES MEDIASTÍNICAS

a) Derrame pleural y pericárdico:

- Existe una fuerte correlación entre la presencia de derrame pleural y pericárdico en TCMD y derrame pericárdico en ecocardiografía sin observarse relación de éste con las pruebas de función respiratoria ni otros parámetros clínicos de la HAP. El tiempo medio transcurrido entre la realización de la ecocardiografía y el TCMD fue de 75,6 días.

| | Derrame (TCMD) | NO derrame (TCMD) | p-valor |
|-------------------------------|-----------------------|--------------------------|----------------|
| N | 27 | 58 | |
| Derrame (ecocardio) | 8 (29,2%) | 8 (15,8%) | 0,0024 |
| No derrame (ecocardio) | 19 (70,8%) | 50 (84,2%) | |
| Clase funcional | | | |
| I – II | 1 (3,9%) | 11 (20,4%) | 0,0536 |
| III-IV | 26 (96,2%) | 47 (79,6%) | |
| T6M* | | | |
| | 244,4 (91,1) | 378,2 (101,5) | 0,0014 |
| Ecocardio | | | |
| DVD | 44,2 (8,1) | 41,3 (8,6) | 0,1050 |
| I. exd | 1,4 (0,2) | 1,2 (0,3) | 0,0036 |
| IT* | 14 (60,9%) | 20 (47,6%) | 0,3064 |
| Gasometría | | | |
| FEV1 | 77,3 (18,5) | 78,8 (15,7) | 0,7292 |
| SaO2 | 91,4 (4,7) | 90,7 (5,3) | 0,7396 |
| paO2 | 59,0 (15,0) | 60,4 (11,1) | 0,7639 |

Tabla 13: Correlación entre el derrame pericárdico TCMD con el derrame pericárdico en ecografía, y el resto de variables variables clínicas ecocardiográfica y funcionales

4.2.4. ALTERACIONES CAVIDADES CARDIACAS

Como veremos a continuación, las variables de dilatación de cavidades derechas en TCMD se correlacionan con la dilatación en ecocardiografía y algunos de ellos con la etiología y ciertos parámetros de función respiratoria. La correlación de las variables que miden las cavidades cardiacas en TCMD y las constantes hemodinámicas se explican en un subapartado, tomando solo en cuenta el grupo diagnóstico.

a) VD:

Se ha observado que existe una importante correlación positiva entre un aumento de diámetro del VD en TCMD con diferentes parámetros ecocardiográficos que expresan dilatación y disfunción del VD: el diámetro VD (ecocardiográfico), I. Exc., IT y derrame pericárdico (ecocardiográfico). No hay correlación entre VD y las pruebas de función respiratoria ni T6M

| | Coef. correlación (r) | P-valor |
|----------------|------------------------------|----------------|
| DVD | 0,5578 | <0,0001 |
| I. Exc. | 0,3059 | 0,0307 |
| FEV1 | -0,1153 | 0,4018 |
| SaO2 | 0,1360 | 0,3621 |
| paO2 | -0,0058 | 0,9686 |
| T6M | -0,0918 | 0,5131 |

Tabla 14: Correlación VD con diámetro VD e índice de excentricidad en ecocardiografía y con variables de función respiratoria.

○ . Los diámetros elevados de VD se correlacionan con la presencia de IT, con mayor frecuencia derrame pericárdico y un I. Exc. severamente alterados (I. Exc.>1,5).

| VD en TCMD. Media (DE) | | | |
|------------------------|---------------|--------------------|--------|
| IT | NO IT | Insuf. tricuspídea | P |
| | 48,2 (9,6) | 56,9 (12,1) | 0,0080 |
| Derrame pericárdico | Derrame | No derrame | |
| | 59,6 (10,8) | 49,4 (11,4) | 0,0323 |
| I. Exc. | I. Exc. < 1,5 | I. Exc. > 1,5 | |
| | 43,7 (7,9) | 52,6 (10,8) | 0,0037 |

Tabla 15: Correlación del diámetro del VD en TCMD con IT, derrame pericárdico e I. Exc.

b) Relación VI/VD:

○ Existe una fuerte correlación negativa con DVD y con el I. Exc. El derrame pericárdico también se correlaciona con VI/VD de modo que los pacientes con derrame pericárdico en la ecocardiografía tenían una relación VI/VD de 0,1 (0,1) y los que no presentaron derrame pericárdico de 0,8 (0,3) con una $p= 0.0071$. Se puede observar como los pacientes con $VI/VD < 1$ tienen un índice de excentricidad alterado de forma importante y un aumento del DVD.

| | Coef. correlación (r) | p | VI/VD > 1 | VI/VD < 1 | P |
|---------|-----------------------|--------|-----------|------------|--------|
| DVD | 0,3344 | 0,0090 | 37,1 (6) | 45,8 (9,2) | 0,0010 |
| I. Exc. | 0,2889 | 0,0378 | 1,1 (0,2) | 1,3 (0,3) | 0,0232 |

Tabla 16: índices de correlación VI/VD parámetros ecocardiográficos.

c) Posición del tabique interventricular:

La inversión o rectificación del tabique interventricular se correlaciona de forma significativa con el mismo parámetro ecocardiográfico (I. Exc.) y con DVD. No se correlaciona con la severidad de la IT ni con hemodinámicos ni etiología. Además se relaciona con parámetros de función respiratoria y capacidad funcional (FEV1, paO₂, y con los metros caminados en el T6M).

○ Índice excentricidad diastólico y DVD: Existe correlación con las alteraciones del tabique interventricular, tanto con el valor numérico del I. Exc como fundamentalmente con inversión del tabique y valores I. exc. severamente alterados

○ Parámetros de función respiratoria: Los pacientes con tabique normal presentaron una FEV1 más alta que aquellos cuyo tabique se localizaba en posición rectificada o invertida. Además bajos niveles de oxigenación se correlacionan con un septo iv invertido o rectificado. La media de metros caminados en la prueba T6M fue menor en los pacientes que presentaban inversión o rectificación del septo iv.

| | normal | rectificado | invertido | P |
|---------------------------------------|---------------|---------------|---------------|--------|
| N | 23 | 25 | 18 | |
| I. excentricidad | 1,2 (0,2) | 1,4 (0,2) | 1,4 (0,3) | 0,0063 |
| DVD | 39,3 (6,7) | 42,0 (9,1) | 46,8 (9,7) | 0,0246 |
| I. T. | | | | |
| I. T. | 12 (52,2%) | 15 (60 %) | 7 (38,8%) | 0,389 |
| No I.T. | 11 (47,8%) | 10 (40%) | 11 (61,2%) | |
| D. pericárdico Ecocardiografía | | | | |
| Si D. Pericárd. | 4 (17,4%) | 4 (16%) | 3 (16,6%) | 0,972 |
| No D. Pericárd. | 19 (82,6%) | 21 (84%) | 15 (83,4%) | |
| Función respiratoria | | | | |
| FEV1 | 87,6 (10,9) | 74,4 (16,4) | 80,3 (15,3) | 0,0115 |
| paO2 | 61,6 (11,5) | 51,5 (6,9) | 50,6 (11,5) | 0,0272 |
| T6M | 377,9 (102,2) | 295,9 (109,4) | 298,7 (107,3) | 0,0149 |

Tabla 17: Correlación tabique IV con las variables continuas I. excentricidad y DVD en ecocardiografía, I. excentricidad y DVD, IT, el derrame pericárdico en ecocardiografía y pruebas de función respiratoria.

e) **Ventrículo izquierdo:**

No se observaron correlaciones entre la mediada del VI en TCMD con las variables ecocardiográficas, clínicas, de función respiratoria ni con la etiología tal y como se puede ver en la tabla 18. Como se verá más adelante sí que existió una correcta correlación de la medida del VI con los datos hemodinámicos en el grupo “TC al diagnóstico”.

| | Coef. correlación (r) | P-valor |
|----------------|------------------------------|----------------|
| DVD | -0,0750 | 0,5725 |
| I. Exc. | -0,1460 | 0,3115 |
| FEV1 | 0,0118 | 0,9316 |
| SaO2 | -0,2365 | 0,1095 |
| paO2 | -0,0551 | 0,7099 |
| T6M | -0,0296 | 0,8334 |

Tabla 18: correlación del VI con el diámetro del VD en ecocardiografía, el T6M, FEV1, SaO2, paO2.

e) Correlación entre las variables de cámaras cardiacas en TCMD y los datos hemodinámicos

Se estudió la correlación entre los datos hemodinámicos los 70 pacientes del grupo “TC diagnóstico” con las variables en TCMD referentes a las cavidades cardiacas. No se encontraron resultados significativos entre VD medido en TCMD y las pruebas hemodinámicas. Por el contrario, se ha demostrado correlación estadísticamente significativa entre un aumento del diámetro transversal del VI en TCMD con el Gasto cardiaco, el índice cardiaco, aumentación de PAPM, PCP e incluso RVP. La inversión de la relación VI/VD se correlaciona con cifras más elevadas de RVP.

| | VD | | VI | | VI/VD | | Pared VD | |
|-------------|---------|---------|---------|---------------|---------|---------------|----------|---------|
| | r | p-valor | r | p-valor | r | p-valor | R | p-valor |
| GC | -0,0193 | 0,9024 | 0,3011 | 0,0498 | 0,2076 | 0,1815 | 0,1746 | 0,2458 |
| IC 1 | -0,1597 | 0,4262 | 0,4394 | 0,0218 | 0,3311 | 0,0916 | 0,1133 | 0,5510 |
| PAD | 0,2439 | 0,1063 | 0,1545 | 0,3110 | -0,0631 | 0,6807 | -0,1702 | 0,2474 |
| PAPM | 0,0286 | 0,8504 | -0,2978 | 0,0444 | -0,2041 | 0,1736 | 0,0505 | 0,7304 |
| PCP | 0,0734 | 0,6527 | 0,2896 | 0,0699 | 0,0947 | 0,5609 | -0,1519 | 0,3308 |
| RVP | 0,0787 | 0,6161 | -0,2950 | 0,0548 | -0,2688 | 0,0514 | -0,0306 | 0,8398 |

Tabla 19: correlación entre las variables “cardíacas” en TCMD con las variables hemodinámicas del grupo “diagnóstico”.

4.2.5. ALTERACIONES VENA CAVA INFERIOR

- Existe correlación entre un aumento de calibre de la vena cava inferior con I. Exc., de modo que cuanto más patológico es uno, tanto más es el otro; los pacientes que presentaron un I. Exc. Diast. > 1.5 presentaron un diámetro medio de VCI de 32,3. También hemos observado que los pacientes con derrame pericárdico presentan calibres más elevados de VCI. Existe correlación (pero con valor p = 0,1044) entre el aumento de diámetro de VCI y la insuficiencia tricuspídea.

| | Coef. correlación (r) | P-valor |
|----------------|-----------------------|---------|
| DVD | 0,1776 | 0,2376 |
| I. Exc. | 0,3217 | 0,0458 |

Tabla 20: Correlación del diámetro de la VCI con DVD, I. Exc. y PCP.

| DIAMETRO VCI TCMD | | P |
|-------------------------------|----------------------------------|--------|
| No IT ecocardio | IT ecocardio | |
| 30,6 (5,4) | 33,0 (5,0) | 0,1044 |
| Derrame pericárdico ecocardio | No derrame pericárdico Ecocardio | |
| 35,8 (5,3) | 31,0 (5,1) | 0,0191 |
| I. Exc. < 1,5 ecocardio | I. Exc. > 1,5 ecocardio | |
| 30,5 (5,0) | 32,3 (3,9) | 0,1037 |

Tabla 21: Correlación del diámetro de la VCI (mm) con IT, derrame pericárdico e I. Exc..

4.2.6. ALTERACIONES ARTERIA PULMONAR PRINCIPAL

No se ha observado correlación estadísticamente significativa entre el valor individual de la APP con ninguna variable clínica, ecocardiográfica ni hemodinámica. Tal y como se expresa en la tabla 22 existe correlación entre la relación aorta/APP y las pruebas de función respiratoria, de modo que aquellos pacientes con mala oxigenación pulmonar presentan una relación aorta/APP invertida.

| | APP | | Aorta/APP | |
|----------------|-----------------------|---------|-----------------------|---------|
| | Coef. correlación (r) | P-valor | Coef. correlación (r) | P-valor |
| SaO2 | 0,1324 | 0,3048 | -0,3235 | 0,0103 |
| paO2 | 0,1418 | 0,2798 | - 0,2477 | 0,0564 |
| T6M | 0,2158 | 0,0749 | -0,2528 | 0,0361 |
| FEV1 | 0,0352 | 0,7657 | -0,0752 | 0,5240 |
| DVD | -0,0063 | 0,9572 | -0,0125 | 0,9149 |
| I. Exc. | 0,1136 | 0,3676 | -0,1314 | 0,2968 |

Tabla 22: Correlación de la correlación APP/aorta con las pruebas de función respiratoria.

A continuación se muestra la correlación de los diámetros APP, aorta y aorta/APP con las variables hemodinámicas en el grupo diagnóstico. Ninguna de las tres medidas de TCMD se correlacionó con RVP excepto la RVP. La aorta y la aorta/APP se relacionan con los parámetros de función cardíaca (GC e IC)

| | APP | | Aorta | | Aorta/APP | |
|-------------|-----------------------|---------------|-----------------------|---------------|-----------------------|---------------|
| | Coef. correlación (r) | P-valor | Coef. correlación (r) | P-valor | Coef. correlación (r) | P-valor |
| GC | 0,2719 | 0,0446 | -0,0442 | 0,0784 | -0,2949 | 0,0288 |
| IC | 0,0055 | 0,9750 | -0,4999 | 0,0022 | -0,3611 | 0,0331 |
| PAD | -0,1643 | 0,2220 | 0,0254 | 0,8515 | 0,1294 | 0,3375 |
| PAPM | 0,0539 | 0,6876 | -0,1138 | 0,3950 | -0,1333 | 0,3184 |
| PCP | -0,1110 | 0,4380 | 0,1737 | 0,2228 | 0,2857 | 0,0421 |
| RVP | -0,2560 | 0,0617 | -0,0997 | 0,4734 | 0,1517 | 0,2736 |

Tabla 23: correlación entre APP, aorta/APP y aorta con las variables hemodinámicas del grupo diagnóstico.

4.2.7. VARIACIONES EN LA HAPTE ANTES Y DESPUÉS DE LA TROMBOENDARTERECTOMÍA.

De los 34 pacientes con HAP de origen tromboembólico, 7 pertenecieron al grupo “seguimiento” y en éstos 7 el TCMD estuvo indicado para la valoración pre y post-cirugía. Dado lo novedoso de la técnica quirúrgica se realizaron todas las pruebas (clínicas y radiológicas excepto la gammagrafía) a los 7 pacientes antes y después de la tromboendarterectomía. Por las características peculiares de este subgrupo se ha realizado un estudio de correlación independiente en ellos. Para el

análisis de correlación se han escogido las variables radiológicas y clínicas que demostraron mayor importancia en el grupo total de los pacientes. Así del TCMD se ha tomando en cuenta la afectación en mosaico, el derrame pericárdico, la relación VI/VI, Aorta/APP y la localización del trombo; de las variables clínicas se han estudiado DVD, Derrame pericárdico, RVP y T6M. En las siguientes tablas se muestra la distribución de las variables radiológicas (tabla 24) y clínicas (tabla 25) en cada paciente:

| Paciente | Mosaico | | D. peric. | | VI/VD | | Aorta/APP | | Trombo | |
|----------|---------|------|-----------|------|-------|-------|-----------|-------|--------|------|
| | Pre | Post | Pre | Post | Pre | Post | Pre | Post | Pre | Post |
| A | 0 | 0 | Si | Si | 49/50 | 54/46 | 30/35 | 30/35 | 4 | 0 |
| B | 3 | 3 | No | No | 42/65 | 30/54 | 30/40 | 31/35 | 4 | 3 |
| C | 2 | 1 | Si | No | 35/40 | 55/40 | 22/38 | 26/30 | 4 | 2 |
| D | 1 | 0 | Si | Si | 42/55 | 44/42 | 35/50 | 30/40 | 2 | 2 |
| E | 5 | 1 | Si | No | 30/57 | 35/41 | 32/43 | 35/41 | 2 | 0 |
| F | 4 | 2 | Si | No | 35/46 | 51/42 | 35/46 | 36/39 | 4 | 3 |
| G | 4 | 4 | No | No | 30/57 | 30/55 | 37/37 | 37/32 | 3 | 1 |

Tabla 24: Variables radiológicas antes (pre) y después (post) de la tromboendarterectomía en los 7 pacientes a los que se les realizó en el intervalo. Trombo: 0 =no existe; 1= segmentaria; 2= lobar; 3=principal; 4=tronco APP

| Paciente | DVD eco | | D. peric eco | | RVP | | T6M | |
|----------|---------|------|--------------|------|------|------|-----|------|
| | Pre | Post | Pre | Post | Pre | Post | Pre | Post |
| A | 36 | 34 | Si | Si | 680 | 480 | 520 | 550 |
| B | 45 | 38 | No | No | 1360 | 670 | 350 | 400 |
| C | 44 | 44 | Si | No | 203 | 180 | 340 | 550 |
| D | 49 | 40 | Si | Si | 898 | 240 | 500 | 600 |
| E | 50 | 40 | Si | No | 480 | 242 | 425 | 600 |
| F | 46 | 42 | Si | No | 750 | 457 | 480 | 575 |
| G | 56 | 46 | No | No | 610 | 380 | 450 | 500 |

Tabla 25: Variables clínicas antes (pre) y después (post) de la tromboendarterectomía en los 7 pacientes a los que se les realizó en el intervalo.

Se observó una correlación estadísticamente significativa entre la el descenso de la RVP con la variación de la localización del trombo ($p = 0,0516$), la variación de la relación Aorta/APP ($p= 0,0482$) y los cambios del diámetro de la APP ($p= 0,0113$). La relación aorta/APP se relacionó también con el T6M ($p=0,0613$). La disminución del número de lóbulos afectados por mosaico no se relacionó con el T6M ($r=0,1060$; $p=0,6523$) ni con la RVP ($r=0,099$; $p=0,2465$). Las variaciones VI/VD no se relacionaron con los cambios de DVD en la ecocardiografía.

4.2.8. ESQUEMA DE VARIABLES NO RADIOLÓGICAS Y SU CORRELACIÓN TCMD

Se esquematizan en la siguiente figura (fig. 19) las principales variables clínicas y radiológicas entre las cuales ha existido correlación estadísticamente significativa.

| | | VARIABLES CLINICAS | | | | | | | |
|------------------|----------------|--------------------|---------|-------|---------|--------|----|----|-----|
| | | Etio. | Clase F | Gamma | F. Resp | DPeric | VD | GC | RVP |
| T C M D | Mosaico | X | X | X | X | - | - | - | - |
| | Septos | X | - | - | X | X | - | X | - |
| | Nódulos | X | - | - | - | - | - | - | - |
| | Adenopatías | X | - | - | - | - | - | - | - |
| | D. pericárdico | X | - | - | - | X | - | - | - |
| | Tabique IV | - | - | X | - | - | X | - | - |
| | VD | - | - | - | - | X | X | - | - |
| | VI/VD | - | - | - | - | - | X | X | X |
| | VCI | X | - | - | - | - | - | X | X |
| | APP | X | X | - | - | - | - | - | X |
| | APP/Ao | - | - | - | X | - | - | X | - |
| | Trombo | X | - | - | - | - | - | - | - |

Fig 26: Simplificación de las correlaciones entre las principales variables TCMD y las principales variables clínicas, ecocardiográficas, de función respiratoria y hemodinámicas (estas últimas únicamente al grupo diagnóstico). Etio = etiología; Clase F = clase funcional, Gamma = gammagrafía; F. Resp = pruebas de función respiratoria; VD = pruebas ecocardiográficas de disfunción del VD (DVD, I. exc diast, IT).

5. DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

No existen series en la literatura en las que se analice directamente la relación entre los hallazgos en TCMD con las variables clínicas (cateterismo cardiaco, la ecocardiografía y las pruebas de esfuerzo) en la HAP. El papel del TCMD cada vez está más validado en cuanto al diagnóstico de la enfermedad se refiere, aunque aún continúa infraestimado probablemente por la relativa novedad de la técnica y por lo infrecuente de la enfermedad. En cuanto a la capacidad del TCMD para hacer un seguimiento y pronóstico de la HAP no existen prácticamente datos publicados. Esta tesis proporciona por primera vez en nuestro medio, información sobre los datos que aporta el TCMD para el diagnóstico, pronóstico y seguimiento de la enfermedad y sobre la relación que existe entre los hallazgos radiológicos y el resto de las variables clínicas, suponiendo la mayor casuística publicada hasta el momento de pacientes con HAP.

La Discusión, para facilitar su lectura, se va a estructurar en los siguientes puntos:

- Hallazgos en TCMD que permiten diferenciar grupos etiológicos
- Trascendencia de las alteraciones del parénquima pulmonar en TCMD
- Valor de la detección de derrame pericárdico en TCMD
- Significado de la dilatación de cavidades cardiacas derechas en TCMD
- Importancia de la dilatación de la arteria pulmonar principal en TCMD

- TCMD en la HAPTE
- Resumen de variables no radiológicas y su correlación con TCMD
- Propuesta de un nuevo papel del TCMD en los algoritmos de manejo de la HAP.
- Limitaciones del estudio

5.1. HALLAZGOS EN TCMD QUE PERMITEN DIFERENCIAR GRUPOS ETIOLÓGICOS

La mayoría de los estudios publicados en la literatura intentan únicamente evaluar la capacidad del TCMD para diagnosticar o excluir HAP. Éste no es nuestro objetivo ya que hemos incluido únicamente pacientes con diagnóstico hemodinámico de HAP, por lo que no podemos extraer conclusiones a ese respecto. En esta tesis evaluamos la capacidad que tiene el TCMD para establecer el “diagnóstico etiológico” una vez confirmada la presencia de HAP.

El lugar donde el TCMD adquiere una mayor importancia en la clasificación etiológica de la HAP es en el diagnóstico de la **HAPTE** por la visualización directa de trombo crónico en el árbol arterial¹⁷⁸. Al igual que las últimas recomendaciones de manejo de la HAP tanto españolas⁶ como europeas^{1,179} y americanas²² creemos que los nuevos TCMD son imprescindibles para el diagnóstico y la exclusión de la HAP tromboembólica crónica. El TCMD diagnosticó la etiología tromboembólica en todos los pacientes de nuestra serie que la padecían. Los últimos datos publicados en la literatura van más lejos y sugieren

que los TCMD de 16 o más canales podrían considerarse la técnica “gold-standard” en la detección del trombo intraarterial^{180, 181} (estas series hacen referencia al tromboembolismo pulmonar agudo, pero para detectar la presencia de trombo en las arterias pulmonares los datos serían superponibles para la HAP).

En cuanto al *resto de las etiologías* existen pequeñas series publicadas que intentan definir las características en imagen de los distintos grupos, pero sin aportar datos concluyentes ni patognomónicos que permitan diagnosticar mediante TCMD otras etiologías distintas de HAPTE. Para el diagnóstico de la *HAPI* parece que la valoración de las alteraciones del parénquima pulmonar son las que más ayudan a su diagnóstico ya que permite excluir otras etiologías; clásicamente se ha dicho que no se observa engrosamiento septal, adenopatías ni alteraciones intersticiales¹⁸² aunque pueden aparecer micronódulos y un aumento de calibre de las arterias pulmonares principales con disminución abrupta de los vasos periféricos¹⁸³. El TCMD permite establecer la sospecha de una *colagenopatía*, aunque existe un amplio abanico de manifestaciones dependiendo del tipo de colagenopatía, su estado agudo / subagudo / crónico y la severidad de la enfermedad. Además los nuevos TCMD, fundamentalmente a partir del TCMD-16 que permiten realizar estudios con sincronización cardiaca, son capaces de diagnosticar *patologías cardiacas congénitas*¹⁸⁴ como causa de HAP, desde grandes trasposiciones de grandes vasos hasta pequeños ductus aorto-pulmonares o comunicaciones interauriculares¹⁸⁵.

En este sentido nuestros resultados son concordantes con lo que sugiere la literatura. Hemos encontrado correlación significativa entre la diferenciación etiológica de la HAP y la *presencia de patrón en mosaico, septos engrosados, nódulos, adenopatías mediastínicas, derrame pericárdico* y por supuesto la presencia de trombo arterial. Además hemos hallado dos relaciones que hasta ahora no se habían publicado (probablemente por inesperadas): la relación del *calibre de la APP y de la vena cava inferior* con la etiología. Detallamos a continuación estas variables radiológicas que nos ayudan a diferenciar entre los grupos etiológicos:

a) **Patrón en mosaico:** La HAPTE es la que presenta más frecuentemente patrón en mosaico con una media de 3,8 lóbulos afectados ($p = 0,0373$), existiendo una *baja afectación en mosaico en la HAPI*, por lo que la presencia de esta alteración apoyaría el diagnóstico de HAPTE y lo que es más importante, *iría en contra de la HAPI* (cuyo diagnóstico es por exclusión).

b) **Engrosamiento de septos:** Las *colagenopatías, la E. venooclusiva* son el grupo que más se asocia a la presencia de septos, siendo muy infrecuentes en la HAPTE (menos del 10% de los pacientes con HAPTE de nuestra muestra presentaron septos engrosados).

c) **Presencia de nódulos:** La HAPTE y la HAP por cardiopatías congénitas presentan nódulos con muy poca frecuencia, mientras que al igual que otras series publicadas^{72, 74, 75, 85, 114}, la *HAPI o las*

colagenopatías lo hacen más a menudo. Nuestros resultados en este grupo están limitados porque de los subgrupos HAPI y *colagenopatías* son poco numerosos. No hemos diferenciado tampoco el tamaño, la distribución ni el número de los nódulos, que merecerían un capítulo aparte de descripción, aunque dado el escaso número de pacientes de los que disponemos de estos grupos etiológicos, los resultados estadísticos serían limitados. El encontrarse nódulos o micronódulos pulmonares suele ser un hallazgo indeterminado sin embargo, en circunstancias especiales un patrón nodular puede reflejar una perfusión anormal de los vasos; el ejemplo más claro es el síndrome hepatopulmonar¹⁰² asociado a cirrosis hepática en el cual numerosas malformaciones arteriovenosas aparecen como un patrón nodular. Los micronódulos asociados a vasculopatías oclusivas son mal definidos y a menudo hipoatenuados y pueden encontrarse en la HAPI, varias formas de hemorragia pulmonar difusa y HCP capilar¹⁸⁶.

d) **Adenopatías mediastínicas:** al igual que lo que sucedía con los nódulos, los pacientes con *HAPI* y *colagenopatías* son los que muestran adenopatías mediastínicas con más frecuencia. Esto contradice algunos resultados de la literatura como el de Bergin e cols.¹⁸⁷ en los cuales las adenopatías se asociarían a HAPTE (aunque la mayoría de estas publicaciones basan sus resultados en la comparación entre tromboembolismo agudo del crónico, siendo más frecuentes en el crónico¹⁸⁸).

e) **Derrame pericárdico:** Las *colagenopatías* son las que presentan con más frecuencia derrame pericárdico. Aunque no exista ningún estudio publicado que correlacione la presencia de derrame pericárdico con mayor o menor probabilidad de pertenecer a cada grupo etiológico de HAP, existe un trabajo muy interesante del grupo de Fischer y cols.⁸⁸ que explica la alta asociación entre colagenopatías e HAP con derrame pericárdico y el pronóstico de los pacientes. Además las colagenopatías parecen presentar mayor cantidad de derrame pleural y pericárdico que el resto de los grupos, aunque no podemos mostrar resultados estadísticos debido a que no se incluyó en el diseño del estudio la cuantificación del derrame (SI/NO).

f) **Trombo arterial:** La exactitud diagnóstica de la visualización del trombo arterial es del 100% en la HAPTE lo cual se detallara más adelante en el apartado TCMD en HAPTE. En nuestra muestra además se observó trombo arterial en uno de los pacientes cuya HAP era originariamente debido a una cardiopatía congénita.

g) **Diámetro de vena cava inferior:** La media general y por grupos etiológicos del diámetro de la v. cava inferior está por encima de los valores considerados normales en la literatura para pacientes sanos, pero aumentado tal y como se espera en HAP¹⁸⁹. Además los pacientes con *HAPTE* tienen mayor tendencia a presentar calibres de VCI elevados,

estando más disminuida en los pacientes con colagenopatías. Los pacientes con cardiopatías congénitas también presentaron calibres menos elevados de VCI, aunque en estos pacientes cierto tipo de cardiopatías estructurales comprometen también el drenaje venoso y provocan alteraciones “congénitas” (o debidas a la propia cardiopatía) en el diámetro de la VCI¹⁹⁰.

h) **Diámetro de APP:** Según nuestros datos el diámetro de la arteria pulmonar es mucho mayor en los pacientes con cardiopatías congénitas (media 45,6 mm) que en otras entidades, siendo el grupo etiológico que menor diámetro presenta la HAPI (35,2 mm). Este dato aislado también tiene que tomarse con cuidado ya que probablemente en un grupo no despreciable de las cardiopatías, ese diámetro arterial probablemente esté más en relación con la propia cardiopatía estructural que con el desarrollo de la HAP.

5.2. ALTERACIONES DEL PARÉNQUIMA PULMONAR EN TCMD

Las alteraciones del parénquima pulmonar vienen a demostrar alteraciones de la ventilación/perfusión por la propia HAP, las modificaciones indirectas producidas por el éxtasis sanguíneo por dificultad de la circulación pulmonar y las manifestaciones específicas de algunos grupos etiológicos.

En la literatura existen múltiples series de casos que explican la relación entre patologías que producen hipoxia por alteraciones de la ventilación (fibrosis pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumonías intersticiales,...) y los cambios en TCMD. Sin embargo existe una escasez importante de datos de los cambios en TCMD propios de la HAP. Las publicaciones más importantes hablan de grupos etiológicos aisladamente y en ocasiones se extrapolan datos de otras patologías como las enfermedades de tipo “respiratorio” y el tromboembolismo pulmonar agudo.

El grupo más importante es el de Scherrick y cols ¹⁹¹, en el cual relacionan la aparición de un patrón en mosaico con la presencia de HAP en un grupo de 64 pacientes concluyendo que el patrón en mosaico pulmonar puede aparecer en pacientes con HAP de etiología vascular, cardíaca o pulmonar, aunque es significativamente más frecuente en pacientes con HAP de causa vascular. Este estudio está condicionado porque incluyen no solo la HAP tipo I y IV sino también II y III, lo que limita significativamente la valoración de los resultados.

El grupo de Engeler et al⁸⁰ estudiaron las alteraciones de perfusión de los pacientes con HAP con TC y gammagrafía V/Q en un grupo de 18 pacientes, encontrando correlación entre ambos, siendo la especificidad del TC del 81% y sensibilidad del 42% para diagnosticar alteraciones en la ventilación-perfusión.

Nuestros resultados son acordes a los publicados pero no solo constituyen el grupo más numeroso de pacientes con HAP en los que se ha valorado el parénquima pulmonar, sino que además se obtienen nuevas relaciones.

a) El **patrón en mosaico** viene a reflejar la disregulación fisiopatológica entre la ventilación y la perfusión sanguínea pulmonares, siendo las áreas hipodensas aquellas con una adecuada ventilación (correcta aireación, los alveolos pulmonares están adecuadamente distendidos con aire) pero con una perfusión sanguínea insuficiente (ya sea por obstrucción directa arterial o por alteraciones postcapilares)⁹¹. Estas alteraciones son clásicamente valoradas por otras pruebas diagnósticas ^{48,50} (gammagrafía V/Q, DLCO, clase funcional y oximetría arterial). Es de esperar por tanto que la positividad de las pruebas clínicas se relacione con la aparición del patrón en mosaico y viceversa. En nuestro grupo de pacientes hemos encontrado correlación significativa entre el patrón en mosaico con la *gammagrafía*, *DLCO* y *la clase funcional*. No hemos conseguido demostrar sin embargo (tampoco existen publicaciones en la literatura que lo corroboren) entre esta afectación radiológica y los valores de SaO₂, paO₂ o los metros caminados en el T6M.

b) El **engrosamiento de septos** puede ser una condición caracterizada por disminución de capilares y normalmente está asociado a engrosamiento intersticial peribroncovascular y a veces derrame pleural. En el contexto de enfermedades de pequeño vaso, la causa más dramática es la enfermedad

venooclusiva, en la cual el engrosamiento de septos refleja edema intersticial debido a la obstrucción del daño venular⁷³. Además de su implicación en el diagnóstico etiológico que ha sido ya explicada en el apartado previo, se observa correlación estadísticamente significativa entre la presencia de septos periféricos engrosados con la existencia de *derrame pericárdico*, *SaO₂*, *paO₂*, *metros recorridos en T6M*, lo que lo convierte en una variable radiológica muy interesante para predecir el estado de la función respiratoria, que parece ser de alguna forma independiente de los datos morfológicos de dilatación de cavidades cardiacas ya que no se ha encontrado relación entre la presencia de septos y los resultados ecocardiográficos ni hemodinámicos. A partir de nuestros datos, *puede deducirse que la presencia de septos engrosados indica una mala tolerancia respiratoria a la HAP.*

5.3. VALOR DE LA DETECCIÓN DE DERRAME PERICÁRDICO EN TCMD

Que la presencia de derrame pericárdico visualizada en TCMD y la visualizada en *ecocardiografía* están íntimamente relacionadas es un hecho ampliamente demostrado en otras patologías y que no necesita de nuevos estudios para su comprobación. *El valor, por tanto, de encontrar derrame pericárdico en TCMD es el mismo que en ecografía.* La excelente correlación entre estos datos en nuestros 85 pacientes no hace sino corroborar tal afirmación y demostrar la solidez

de nuestros datos. Hemos explicado anteriormente la asociación entre derrame pericárdico y algunos grupos etiológicos (fundamentalmente las colagenopatías)⁸⁸.

Clásicamente se ha considerado la presencia de derrame pericárdico como un signo de mal *pronóstico* de la HAP^{188, 189}. Nosotros no hemos encontrado ningún parámetro que lo corrobore de forma estadísticamente significativa. Esto puede ser debido a que no hemos cuantificado numéricamente la cantidad de derrame pericárdico y solo hemos tenido en cuenta la presencia (SI) o ausencia (NO) del mismo. Dado que el espacio pericárdico es un espacio libre, el líquido tiende a acumularse en posición antideclive y en los recesos en los que existe menos presión. De esta forma creemos que para hacer un estudio “real” del derrame pericárdico, debería intentarse calcularse su volumen, probablemente midiéndose en varios puntos concretos tanto en TCMD como en ecocardiografía, lo cual excede al propósito de esta tesis.

El trabajo más interesante en este sentido es el de Marie C. Baque-Juston y cols¹⁹², en una serie de 45 pacientes realizaron cateterismo arterial pulmonar de las y TC torácico. El análisis del derrame pericárdico de este estudio se realizó de una forma muy sistemática y detallada, realizando “scores” del derrame pericárdico en función de su localización y engrosamiento y encontraron correlación significativa entre la cantidad de derrame pericárdico y altas cifras de presión pulmonar arterial media (PAPM). Sin embargo de esos 45 pacientes 15 no cumplían criterios de HAP crónica, por lo que sus datos no son superponibles a los nuestros (todos nuestros pacientes tienen HAP diagnosticada) y probablemente el hecho de que no se trate de

un grupo con HAP disminuya la potencia estadística de los resultados de una forma muy importante.

5.4. SIGNIFICADO DE LA DILATACIÓN DE CAVIDADES CARDIACAS DERECHAS EN TCMD

Son muchos los estudios (no radiológicos) que han intentado evaluar el estado de las presiones y resistencias de las arterias pulmonares de una forma no invasiva (es decir, intentando evitar el cateterismo cardiaco) para conocer el pronóstico e intentar interferir en el tratamiento de la HAP¹⁹³. Quizá la prueba no invasiva que más información aporte sobre la función cardiaca y de forma indirecta de las presiones pulmonares en la actualidad, sea la ecocardiografía¹⁹⁴; en este sentido hay grandes avances también en el campo de la RM. La ecocardiografía Doppler es una prueba útil en la HAP y permite evaluar de forma no invasiva la PAP sistólica y diastólica. Sin embargo, las variables ecocardiográficas de valor pronóstico confirmado en la HAP no son las útiles para la evaluación de la PAP¹⁹⁵. La desviación a la izquierda del tabique interventricular se ha considerado que aumenta de forma independiente el riesgo de muerte o de trasplante entre los pacientes con HAP controlados durante una media de 3 años¹⁹⁶. Todos esos signos al parecer reflejan presiones de llenado del corazón derecho crónicamente aumentadas, que son signo de insuficiencia del VD¹⁹⁷. El índice Tei¹⁹⁸ es un índice pronóstico en los pacientes con HAPI, independientemente de las condiciones de carga. Se calcula restando el tiempo de eyección del tiempo sistólico VD total. De

esta forma se puede evaluar la duración combinada de los intervalos de tiempo isovolumétricos sistólicos y diastólicos del VD.

La correlación del TCMD con la ecocardiografía es pues de indudable valor en el estudio de la HAP¹⁹⁹. Actualmente ya existen multitud de estudios en la literatura donde se observa una estrecha correlación entre el diámetro del VD y VD/VI en TCMD y los diámetros y resto de variables ecocardiográficas, pero la mayoría de ellos referidas al tromboembolismo pulmonar agudo^{200, 201}. Nuestra serie es la que correlaciona con mayor número de pacientes con HPA²⁰² entre TCMD y ecocardiografía.

Los datos de nuestros pacientes demuestran que el TCMD puede predecir la dilatación del VD¹³⁸ ya que el diámetro *del VD* y la *relación VI/VD* se relacionan directamente tanto con el *índice de excentricidad* como con *el DVD* en ecocardiografía. Existe un aumento de tamaño del VD que condiciona que la relación VI/VD esté invertida. Además los pacientes con insuficiencia tricuspídea significativa presentaron diámetros más aumentados del VD en el TCMD. Los únicos parámetros *hemodinámicos* que se relacionan con la alteración de las cavidades cardíacas en TCMD son la resistencia vascular pulmonar y el IC con VI/VD, sin que aparentemente el TCMD se correlacione de una forma significativa con otros valores como PAPM o PCP. Además de estos dos parámetros, hemos demostrado que la inversión o rectificación del tabique interventricular se relaciona con parámetros de dilatación del VD (DVD, I. exc) y con pruebas clínicas de función respiratoria (alteración del DLCO, paO₂, T6M).

Nuestros datos concuerdan con los publicados por el grupo de Stolzmann et cols²⁰³. En general no se puede hablar de una medida exacta en TCMD de VD para determinar dilatación o no dilatación del VD por las siguientes razones. Por un lado la morfología del VD no es esférica, por tanto un diámetro no calcula sus dimensiones, el método ideal para conocer el tamaño del VD es el cálculo de su volumen. Por otra parte, el TCMD normalmente es realizado sin sincronización cardiaca, por lo que no se puede saber en qué momento del ciclo (sístole-diástole) cardiaco se está efectuando la medida. Así pues, la medida del diámetro cuantitativo aislada del VD no es un elemento útil para conocer la dilatación del VD.

5.5. IMPORTANCIA DE LA DILATACIÓN DE LA ARTERIA PULMONAR PRINCIPAL EN TCMD

La afirmación de que en los pacientes con hipertensión pulmonar existe un aumento del diámetro de la arteria pulmonar principal es un hecho aceptado y demostrado en múltiples trabajos internacionales^{204, 205, 206, 47, 83, 125, 129, 130}. Entre ellos destaca el trabajo de Chaan y cols²⁰⁵ donde se demuestra una fuerte correlación entre la relación APP/aorta y la presión en arteria pulmonar principal en un grupo de población heterogéneo, siendo independiente de la superficie corporal y el sexo. La presencia de APP/aorta > 1 determina según sus resultados una alta probabilidad de padecer HAP²⁰⁵. En este mismo sentido está también la serie de

Revel y cols publicada en el año 2009, donde le dan valor al aumento de calibre de la APP, pero nuevamente diferenciando pacientes sin y con HAP²⁰⁷.

Empiezan también a aparecer trabajos que relacionan APP y APP/aorta con factores de mal *pronóstico* y desarrollo de HAP en pacientes con TEP agudo, teniendo en general las variaciones del diámetro de las arterias pulmonares un valor “intermedio” en el estudio del pronóstico del TEP^{176, 200}. El reciente trabajo de Chan et cols¹⁷⁷ relaciona una alteración de la relación APP/aorta en los pacientes con diagnóstico de HAP, sin aportar tampoco datos sobre la significación de este dato en el pronóstico de la HAP.

El propósito de nuestro trabajo no es demostrar que los pacientes con HAP tienen la APP más dilatada que los pacientes sanos, sino valorar la trascendencia de este valor en los pacientes con APP. El diámetro medio de la APP en nuestros pacientes fue de 39,2 mm (DE 6,2), siendo el valor aceptado en pacientes sanos de 29 mm²⁰⁸. Esta cifra tan alta del diámetro de la APP también confirma la solidez de nuestros datos.

No hemos encontrado trabajos en la literatura que correlacione el diámetro de la APP con la severidad clínica o hemodinámica ni con las pruebas de función respiratoria en pacientes que ya están diagnosticados de HAP. En nuestra serie *no se ha observado correlación estadísticamente significativa* entre el valor individual de la APP con ninguna variable clínica, ecocardiográfica ni hemodinámica. Tan solo hemos encontrado correlación entre la relación aorta/APP

y las pruebas de *función respiratoria*, de modo que aquellos pacientes con mala oxigenación pulmonar presentan una relación aorta/APP invertida.

Llama la atención que aquellos pacientes con altos valores de presión en cavidades derechas o altos índices de resistencia no tengan grandes dilataciones de APP en TC. Sin embargo, creemos que las modificaciones de la APP son un valor independiente y no tiene por qué relacionarse directamente con los valores hemodinámicos cardiacos. Así en el diagnóstico y seguimiento hemodinámico de la HAP no se ha demostrado la utilidad de la cuantificación de presiones o resistencias en la APP y no son mediciones que se utilicen de rutina, sino que los cálculos se realizan en las cavidades cardiacas. Si este mismo razonamiento hemodinámico lo trasladamos al TCMD, no deberíamos esperar por tanto correlación entre la APP y el estado cardiaco hemodinámico (que es el que marcará el pronóstico del paciente). Así pues creemos que la medición de la APP y la relación APP/aorta ayudan a establecer el diagnóstico de sospecha de HAP, pero que no son útiles en el seguimiento ni en la estratificación pronóstica de la HAP, aunque serían muy interesantes otros estudios en este sentido.

5.6. HAPTE EN TCMD

La HAPTE merece un capítulo aparte en la discusión del papel del TCMD en la HAP, por su *elevada incidencia*, por los hallazgos *radiológicos diagnósticos específicos* (el TCMD probablemente deberá convertirse en la técnica de elección para diagnosticar este grupo etiológico²⁰⁹) y por la importancia que

adquiere su diagnóstico al existir *tratamientos dirigido a curar* la enfermedad y no solo a paliar las consecuencias de la HAP per sé.

Existe abundante literatura nacional e internacional al respecto de la radiología de la HAPTE²¹⁰, el de mayor impacto publicado sobre TCMD es el del grupo de E. Castañer y cols¹⁴³ donde se actualizan las características en TCMD de la HAPTE. Se ha explicado en detalle en la Introducción de esta tesis los *hallazgos radiológicos de la HAPTE*. Por una parte los propios de la HAP: dilatación de cavidades cardiacas derechas, derrame pleural y pericárdico, aumento de calibre de arterias pulmonares y de v. cava inferior. Por el otro lado los hallazgos que son más frecuentes en HAPTE que en otros grupos etiológicos como la hipertrofia de arterias sistémicas torácicas, las alteraciones parenquimatosas pulmonares como el patrón en mosaico o la aparición de densidades periféricas y la dilatación bronquial. Se han explicado también lo hallazgos propios de la HAPTE: obstrucción arterial completa, defectos de repleción parciales, bandas, membranas, dilatación postestenótica arterial o calcificación del trombo mural. En general los hallazgos encontrados en nuestra muestra coinciden con lo publicado en la literatura actual^{140, 141, 151, 142, 148} (defectos de repleción en APP, dilatación de APP alteraciones cardiacas y del parénquima pulmonar ya descritas). Sin embargo no existen en la literatura estudios completos de correlación entre TCMD y las variables clínicas, hemodinámicas, ecocardiográficas y de pruebas de función respiratoria en la HAPTE como se realiza en esta tesis doctoral.

No hemos tenido en cuenta la valoración de los pequeños vasos, ya que hasta ahora los signos de *vasculopatía periférica* han sido valorados a través de hallazgos indirectos y por tanto poco reproducibles. Es con la nueva generación de TCMD-64 y 320 se podrá comenzar a valorar realmente los vasos de muy pequeño calibre²¹¹ que permitirán avanzar en este sentido.

Aunque el propósito de este trabajo no es demostrar que el TCMD presenta una alta especificidad y sensibilidad para *detectar trombo* en las arterias pulmonares es necesario mencionar que en nuestro caso el TCMD diagnóstico HAPTE en todos los pacientes que la padecían sin existir falsos positivos; mencionar únicamente el caso de HAP de causa congénita que además asoció tromboembolismo pulmonar. El hecho de la gran capacidad para visualizar el tromboembolismo crónico es aún más evidente en las últimas generaciones de TCMD tal y como se encuentran en las publicaciones más recientes^{213, 209, 212}. Una de las últimas publicaciones en este sentido es la de Reichelt y cols²¹³ donde se concluye que el TCMD es la técnica alternativa a la angiografía por sustracción en el diagnóstico de la HAPTE.

La localización y cantidad de trombo no parece ser un factor predictivo de mal pronóstico clínico, hemodinámico ni ecocardiográfico en nuestra serie. La mayoría de los estudios de la literatura se basan en datos extrapolados del tromboembolismo pulmonar agudo no encuentran tampoco valor pronóstico en estas cuantificaciones. El reciente trabajo de Liu e cols²¹⁴ correlaciona la cantidad y localización de trombo con pruebas hemodinámicas en la HAP en 90 pacientes sin

encontrar correlación significativa, lo cual también apoya nuestros datos. Esto probablemente refleje que la severidad de la enfermedad no se debe tanto a grandes trombos en arterias pulmonares principales sino a la vasculopatía secundaria²¹⁵.

En cuanto a nuestros pacientes con HAPTE la edad media fue de 70,3 años (DE13,6), con mayor número de mujeres que de hombres (proporción similar a la general). Hemos observado una relación estadísticamente significativa entre el sexo y la localización del trombo, de modo que las mujeres presentarían una localización más periférica (predominantemente nivel segmentario y subsegmentario) que los hombres, los cuales mostrarían con más frecuencia el trombo en el tronco de la arteria pulmonar principal y las arterias principales y lobares.

Como era de esperar la presencia de HAPTE se correlacionó con *gammagrafías* V/Q patológicas ($p = 0,0003$), siendo la gammagrafía de ventilación/perfusión el primer estudio realizado clásicamente ante la sospecha de tromboembolismo crónico^{98, 156}. Futuros estudios permitirán saber si el TCMD es capaz de valorar la perfusión pulmonar, tal y como sugieren Hoey y cols en su reciente artículo²¹⁶.

El TCMD es imprescindible en el estudio previo a la *tromboendarterectomía* y de gran valor pronóstico después de la cirugía. El estudio *prequirúrgico* sirve de base al TCMD postquirúrgico, permite establecer indicaciones de la cirugía en los casos de trombos en localización central, ayuda en

la planificación de la técnica quirúrgica y, lo que es más importante, establece contraindicaciones absolutas o relativas tales como una vasculopatía periférica avanzada o patología pulmonar grave subyacente. El estudio *postquirúrgico* permite no solo descartar complicaciones postquirúrgicas, sino también valorar el pronóstico. En nuestra muestra se observó disminución de la cantidad de trombo y disminución del diámetro de la arteria pulmonar así como una mejoría de la relación aorta / APP en aquellos pacientes en los que disminuyó la RPV y VD. A pesar de que las pruebas funcionales respiratorias mejoraron, no se observaron cambios estadísticamente significativos en el número de lóbulos afectados por mosaico. Nuestros resultados, aunque alentadores, deben ser tomados con extrema precaución debido al escaso número de pacientes a los que se les realizó tromboendarterectomía. Mencionar aquí que la nuestra es la primera serie en la que se estudian las variaciones pre y postquirúrgicas en TCMD, la técnica quirúrgica es novedosa y con indicaciones restringidas y no existe en la actualidad datos radiológicos publicados en este sentido.

5.6. PROPOSICION DE UN NUEVO PAPEL DEL TCMD EN LOS ALGORITMOS DE MANEJO DE LA HAP

Se ha explicado en el apartado introducción de esta tesis el limitado del TCMD en los actuales algoritmos de manejo de la enfermedad (figura 5), estando *limitado* únicamente en el diagnóstico de HAPTE. El TCMD es una técnica hoy por hoy disponible en todos los medios y es capaz de aportar información global de

todas las alteraciones torácicas del paciente e información específica en cuanto a la HAP se refiere.

En esta tesis se ha demostrado que ayuda en el *diagnóstico etiológico* de la enfermedad (no únicamente en el caso de la HAPTE) por lo que debería realizarse en todos los pacientes con diagnóstico hemodinámico de HAP para aclarar la causa de la misma.

Al igual que no hay ningún parámetro ecocardiográfico o de función respiratoria que por sí mismo sea capaz de establecer un escalón pronóstico en la HAP, tampoco existe ningún dato radiológico que aisladamente permita establecer el estado de la enfermedad. Sin embargo se ha demostrado como multitud de variables en TCMD se correlacionan con el resto de pruebas clínicas. En esta tesis se ha confirmado la capacidad del TCMD de detectar cambios en la ventilación y la perfusión pulmonar, en la dilatación de cavidades cardiacas o en el grado de afectación pulmonar de múltiples enfermedades. Creemos por tanto que el TCMD debería ser una herramienta más dentro del *seguimiento* de todos los pacientes con HAP, apoyando signos de buen o mal pronóstico, poniendo la voz de alarma ante el empeoramiento del paciente y diagnosticando complicaciones. Según nuestra experiencia, es también una prueba imprescindible antes y después de la tromboendarterectomía.

5.6. LIMITACIONES

El limitado número de casos es uno de los obstáculos del estudio realizado en esta Tesis, si bien este es un problema común a todas las series estudiadas en un único centro, dada la baja incidencia de la enfermedad. Aún con dicha limitación, los resultados son congruentes con la mayoría de estudios publicados hasta la fecha (que por otra parte tienen menor número de pacientes o son extrapolados de datos de tromboembolismo crónico). Este hecho ha obstaculizado principalmente la realización de los test estadísticos adecuados en los distintos subgrupos etiológicos que cuentan con un número muy pequeño de pacientes en cada uno.

El periodo temporal que abarca el estudio implica varios cambios en el intervalo entre la realización del TCMD que no siempre fue la deseable; las pruebas que se hicieron con una diferencia mayor a 3 meses con el TCMD no se consideraron aptas para el estudio estadístico y se desecharon.

Como se ha explicado ampliamente el papel del TCMD no estaba estandarizado en las guías internacionales durante los 3 años de la realización de la tesis. Esto hace que solo a aproximadamente un tercio de los pacientes de la UHAP se les indicara TCMD (tanto para el diagnóstico como para el seguimiento de la enfermedad), lo que provoca que nuestra muestra sea aún más heterogénea.

El hecho de que los estudios dirigidos únicamente a la valoración del parénquima pulmonar se realizaran sin CIV, disminuye el número de casos en los que se pudo medir los diámetros VI, VD y sus relaciones, así como la valoración de colaterales sistémicas hipertrofiadas.

6. CONCLUSIÓN

6. CONCLUSIÓN

En respuesta a los objetivos propuestos, las conclusiones de la presente Tesis son las siguientes:

- I. Los distintos hallazgos en TCMD considerados en conjunto, permiten diferenciar grupos etiológicos de HAP y evaluar el pronóstico de la enfermedad. En este trabajo se encuentra una descripción de las modificaciones de la HAP y las manifestaciones propias de cada subgrupo etiológico en nuestra serie que es la más larga de las publicadas hasta el momento.
- II. En la HAPTE el TCMD es una técnica de elección para el diagnóstico ya que permite la visualización directa del trombo crónico en el árbol arterial; además proporciona evaluación fiable antes y después de la tromboendarterectomía en este subgrupo. La presencia de patrón en mosaico, engrosamiento septal, nódulos y adenopatías mediastínicas permiten establecer la sospecha de otros subgrupos etiológicos como la HAPI, EPVO y las colagenopatías; las malformaciones vasculares y de grandes vasos orientan hacia un origen cardiaco de la HAP.
- III. Las alteraciones del parénquima pulmonar en TCMD ponen de manifiesto la alteración de la relación V/Q y de forma indirecta la insuficiencia

cardiaca derecha. Destacan entre las otras correlaciones encontradas la fuerte relación que existe entre el patrón en mosaico y el engrosamiento septal con la gammagrafía, DLCO, clase funcional y T6M.

- IV. El valor de la visualización del derrame pericárdico en TCMD es superponible a la importancia que clásicamente se ha dado al derrame pericárdico visualizado en ETT; indica un peor pronóstico de la HAP. Los pacientes con colagenopatías de nuestro grupo presentaron más frecuentemente derrame pericárdico.
- V. El TCMD puede predecir el fallo cardiaco derecho que es uno de los factores pronósticos más importantes de la HAP. El diámetro del VD, la relación VI/VD y la posición del tabique interventricular, se relacionan directamente con el índice de excentricidad y el DVD en ecocardiografía. En aquellos pacientes en los que la diferencia temporal entre el cateterismo cardiaco y el TCMD fue inferior a 6 meses, se ha demostrado correlación entre VI/VD con RVP e IC.
- VI. Es un hecho demostrado que los pacientes con HAP tienen la APP de mayor calibre que los pacientes sanos. Sin embargo, en los pacientes ya diagnosticados de HAP, no hemos encontrado potencial pronóstico del diámetro de la APP ni APP/aorta. No se ha encontrado correlación estadísticamente significativa entre APP con ninguna variable clínica, ecocardiográfica ni hemodinámica.

VII. Dada la gran cantidad de datos aportados por el TCMD, creemos que su papel en los algoritmos de manejo actuales de la HAP de la enfermedad está infraestimado. Proponemos que sea una herramienta utilizada en todos los pacientes tras diagnóstico de HAP (y no solo cuando existe una alta sospecha de HAPTE). El TCMD permitiría en este punto establecer la etiología de la HAP de una forma más precisa, aportar datos sobre el pronóstico de la enfermedad y servir como estudio base para valorar la evolución y complicaciones radiológicas de los pacientes.

7. BIBLIOGRAFÍA

7. BIBLIOGRAFÍA

1. N. Galie, M. M. Hoeper, M. Humbert, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur. Heart J.*, October 2, 2009; 30(20): 2493-2537.
2. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJV, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2007;30:104-9.
3. Gabbay E, Yeow W, Playford D. Pulmonary arterial hipertensión (PAH) is an uncommon cause of pulmonary hypertension (PH) in an unselected population: the Armadale echocardiography study. *Am J Resp Crit Care Med.* 2007;175:A713.
4. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:1023-30.
5. Rich S, Dantzker DR, Ayres S, et al. Primary pulmonary Hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987; 107: 216-223.

-
6. Pilar Escribano Subiasa, Joan Albert Barberà Mirb y Verónica Suberviola. Evaluación diagnóstica y pronóstica actual de la hipertensión Pulmonar. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63(5):583-96
 7. Bossone E, Rubenfire M, Bach D, Ricciardi M, Armstrong W. Range of tricuspid regurgitation velocity at rest and during exercise in normal adult men: implication for the diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1662-1666
 8. Jiménez C, Escribano P, Barberà JA, et al. Epidemiología de la HAP en España: análisis preliminar del Registro Español de Hipertensión Pulmonar (REHAP). *Rev Esp Cardiol*. 2009;62 Supl 3:58.
 9. Kirson NY, Birnbaum HG, Ivanova JI, Waldman T, Joish V, Williamson T. Prevalence of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension in the United States. *Curr Med Res Opin*. 2011 Sep;27(9):1763-8.
 10. Loyd JE, Primm RK, Newman JH. Familial primary pulmonary hypertension: clinical patterns. *Am Rev respire Dis* 1984; 129: 194-197
 11. Morse JH, Jones AC, Barst RJ, Hodge SE, Wilhemsen KC, Nygaard TG. Mapping of familial primary pulmonary hypertension locus (PPH1) to chromosome 2q31-q32. *Circulation* 1997; 95:2603-2606
 12. Deng ZM Morse JH, Slegler SL. Familial primary pulmonary hypertension (gen PPH1) is caused by mutations in the bone

-
- morphogenetic protein receptor II gene. *Am J Hum Genet* 2000; 67:637-644.
13. Oudiz RJ. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease. *Clin Chest Med.* 2007;28:233-41.
14. Cottin V, Nunes H, Brillet PY, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J.* 2005;26:586-93
15. Hoeper MM, Barberà JA, Channick RN, Hassoun PM, et al. Diagnosis, assessment, and treatment of non-pulmonary arterial hypertension pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54 Suppl:S85-96.
16. Hoeper MM, Niedermeyer J, Hoffmeyer F, Flemming P, Fabel H. Pulmonary hypertension after splenectomy. *Ann Intern Med* 1999; 130: 506-509.
17. Castro O, Hoque M, Brown BD. Pulmonary hypertension in sickle cell disease: cardiac catheterization results and survival. *Blood* 2003; 101: 1257-61.
18. Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML, et al. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N Engl J Med.* 2004; 350(9):886-95.
19. Jison ML, Gladwin MT. Hemolytic anemia-associated pulmonary hypertension of sickle cell disease and the nitric oxide / arginine pathway. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 3-4.

-
20. Dingli D, Utz JP, Krowka MJ, Oberg AL, Tefferi A. Unexplained pulmonary hypertension in chronic myeloproliferative disorders. *Chest*. 2001;120:801-808.
 21. Gerald Simonneau, Nazzareno Galie, Lewis J. Rubin, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *JACC* 2004; 16:5S–12S.
 22. Gérald Simonneau, Ivan M. Robbins, Maurice Beghetti, et al. Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 54:43-54
 23. Heath D, Edwards JE. The pathology of hypertensive pulmonary vascular disease: a description of six grades of structural changes in the pulmonary arteries with special reference to congenital cardiac septal defects. *Circulation*; 18: 533-547.
 24. Wood P. *Diseases of the Heart and circulation*. Philadelphia: LJ Lippincott, 1968; 18: 533-547
 25. Rich S, Rubin LJ, Abenhaim L, et al. Executive summary from the world symposium on primary pulmonary hypertension. The world health organization publication via the internet. *Am Fam Physician*. 2001 May 1;63(9):1789-1799.
 26. V. McLaughlin, S Stephen, L. Archer, et al. ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension. A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association. *Circulation*. 2009-28;119(16):2250-94

-
27. M. Humbert. Pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: pathophysiology. *Eur Respir Rev* 2010; 19: 115, 59–63
 28. Galie N, Manes A, Uguccioni L, et al. Primary pulmonary hipertensión: insights into patogénesis from epidemiology. *Chest* 1998; 114 (3 suppl): 184S-194S.
 29. Simmoneau G, Galie N, Rubin LJ et al. Clinical classification of pulmonary hypertension *JAAC* 2004; 43 (nº 12 suppl): 5S-12S.
 30. Yuan JX, Aldinger AM, Juhaszova M, et al. dysfunctional voltage-gated K* channels in pulmonary artery smooth muscle cells of patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1998; 98 (14): 1400-1406.
 31. Budhiraja R, Tuder RM, Hasoun PM. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. *Circulation* 2004; 109 (2): 159-165.
 32. Jeffery TK, Morrell NW. Molecular and cellular basis of pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension. *Prog Cardiovasc Dis* 2002; 45 (3): 173-202
 33. Dorfjmmuller P, Perros F, Balabanan K, et al. Inflammation in pulmonary arterial hipertensión. *Eur Respir J* 2003; 22(2): 358-363
 34. Herve P, Humbert M, Sitbon O, et al. *Clin Chest Med.* 2001 Sep;22(3):451-8. Pathobiology of pulmonary hypertension. The role of platelets and thrombosis.
 35. Lane KB, Machado RD, Pauciulo MW, et al. Heterozygous germiline mutations in *BMP2R*, encoding a TGF-feta receptor, cause familial

-
- primary pulmonary hipertensión. The international PPH consortium. *Nat genet* 2000; 26 (1): 81-84.
36. Thombosn JR, Trembath RC. Primary pulmonary hypertension: the pressure rises for a gene. *Clin Pathol* 2000; 53 (12):899-903
37. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115 (5): 343-349
38. Voelkel MA, Wynne KM, Badesh DB, et al. Hyperuricemia in severe pulmonary hypertension. *Chest* 200; 117 (1): 19-24.
39. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 200; 102 88): 865-870
40. Rorbicki A, Luryna M, Kuca P, et al. Detectable serum cardiac troponin-T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Circulation* 2003; 108(7):844-848.
41. Galie N, Hinderliter AL, Torbicki A, et al. Effects of the oral endothelin-receptor antagonist bosentan on echocardiographic and doppler measures in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1380–1386.
42. Dorfmueller P, Perros F, Balabanian K, et al. Inflammation in pulmonary arterial hipertensión. *Eur Respir J.* 2003; 22 (2): 358-363.

-
43. Jeffery TK, Morrell NW. Molecular and cellular basis of pulmonary vascular remodelling in pulmonary hypertension. *Prog Cardiovasc Dis* 2002; 45 (3): 173-202
44. Tuder RM, Groves B, Badesch DB, et al. Exuberant endothelial cell growth and elements of inflammation are present in plexiform lesions of pulmonary hypertension. *Am J. Pathol.* 1994; 144 (2): 275 – 285
45. N. Galiè, M. Hoeper, M. Humbert, et al. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62(12):1464.e1-e58
46. V. McLaughlin, Stephen L. Archer, David B. Badesch, et al. ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension. A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association. *JACC*, 2009; 53:1573-1619
47. N. Galie, M. M. Hoeper, M. Humbert, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur. Heart J.*, October 2, 2009; 30(20): 2493 – 2537.

-
48. N. Galie, M. M. Hoeper, M. Humbert, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.*, December 1, 2009; 34(6): 1219 - 1263.
49. Joan A. Barberà, Pilar Escribano, Pilar Morales, et al. Estándares asistenciales en HAP. Documento de consenso elaborado por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y la Sociedad Española de Cardiología (SEC). *Rev Esp Cardiol.* 2008;61(2):170-84
50. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J. Respir Crit Care Med* 2000; 1616 (2 Pt 1): 487-492
51. Paciocco G, Martinez FJ, Bossone E, Pielsticker E, Gillespie B, Rubenfire M. Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation* 2002; 106 (3): 319-324
52. Frost AE, Langleben D, Oudiz R, et al. The 6-min walk test as an efficacy endpoint in pulmonary arterial hypertension clinical trials: demonstration of a ceiling effect. *VAscul Pharmacol* 2005.
53. Wensel R, Opitz CF, Anker SD, et al. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation* 2002; 106 (3): 319-324

-
54. Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, Houston-Harris T, Champion. HC, Girgis RE. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179:615-21
55. Hinderliter L, Willis PW, Long W, et al. frequency and prognostic significance of pericardial effusion in primary pulmonary hypertension. PPH study Group. Primary pulmonary hypertension. *Am J. Cardiol* 1999; 84 (4): 481- 484.
56. Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, et a. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J. Am coll Cardiol* 2002; 39 (7): 1214-1219
57. Eysmann SB, Palevsky HI, Reichek N, Hackney K, Douglas PS. Two-dimensional and Doppler echocardiographic and cardiac catheterization correlates of survival in primary pulmonary hypertension. *Circulation.* 1989;80(2):353-60.
58. Yeo TC, Dujardin KS, Tei, c, Mahoney DW, McGoon MD, Seward JB. Value of a Doppler-derived index combining systolic and diastolic time intervals in predicting outcome in primary pulmonary hypertension. *Am J. Cardiol* 1998; 81 (9): 1157-1161
59. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, et al. Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *J. am soc Echocardiogr* 1996; 9 (6): 3838-847

-
60. Escribano P, Jiménez C, Sáenz C. Hipertensión arterial pulmonar en el año 2004. *Rev Esp Cardiol* 2004; 5: 90A-103A.
 61. G. Brierre, N. Blot-Souletie, B. Degano, L. Tetu, V. Bongard, and D. Carrie. New echocardiographic prognostic factors for mortality in pulmonary arterial hypertension. *Eur J Echocardiogr*, February 25, 2010; (2010) jeq011v1.
 62. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000; 102 (8): 865-870
 63. Blyth kG, Groenning BA, Mark PB. NTproBNP can be used to detect right ventricular systolic dysfunction in pulmonary hyperension. *Eur Respir J*. 2007;29:737-44
 64. Trow TK, McArdle JR. Diagnosis of pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med* 2007; 28. 59-74.
 65. Kuriyama K, GamsuG, Stern RG. CT-determined pulmonary artery diameters in predicting pulmonary hypertension. *Invest Radiol*. 1984;19:16–22.
 66. Ng C S, Wells A U ,Padley SP G. A CT sign of chronic pulmonary arterial hypertension: alteration of main pulmonary artery to aortic diameter. *JThoracImaging*.1999;14:270–8.
 67. Ghaye B, Ghuysen A, Bruyere P-J, Orio V, Dondelinger R F. Can CT pulmonary angiography allow assess ment of severity and prognosis in

-
- patients presenting with pulmonary embolism? What the radiologist needs to know. *Radiographics*.2006;26:23–40.
68. JR Klinger , NS Hill. Right ventricular dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. Evaluation and Management. *Chest* 1991;99:715-723
69. Isaacs D, Hazany S, Gamst A, Stark P, Mahmud E. Evaluation of the coronary sinus on chest computed tomography in patients with and without pulmonary artery hypertension. *J Comput Assist Tomogr*. 2009 Jul-Aug;33(4):513-6.
70. Zelena A. Aziz, Athol U. Wells, Eric D. Bateman, et al. Interstitial lung disease: effects of thin-section CT on clinical decision making. *Radiology* 2006; 238:174-89
71. Remy-Jardin M, DuhamelA, DekenV, BouazizN, DumontPh. Systemic collateral supply in patients with chronic thromboembolic and primary pulmonary hypertension: Assessment in Multi-DetectorRow Helical CT Angiography. *Radiology*.2005;235:274–81.
72. Endrys J, Hayat N, Cherian G. Comparison of bronchopulmonary collaterals and collateral blood flow in patients with chronic thromboembolic and primary pulmonary hypertension. *Heart*. 1997 Aug;78(2):171-6
73. Wagenvoort CA, Wagenvoort N. Primary Pulmoary hyertension: a pathologic of the lung vessels in 156 clinically diagnosed cases. *Circulation* 1970; 42. 1163-1184.

-
74. David M. Hansell Small-vessel diseases of the lung: CT-Pathologic correlates. *Radiology* 2002; 225:639–653.
75. A. J. Peacock. Primary pulmonary hypertension. *Thorax* 1999;54:1107–1118
76. Aletta Ann Frazier, Teri J. Franks, Tan-Lucien H. Mohammed, Irem H. Ozbudak, Jeffrey R. Galvin. Pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis. *RadioGraphics* 2007; 27:867–882
77. M R Horton; R M Tuder. Primary pulmonary arterial hypertension presenting as diffuse micronodules on CT. *Critical Reviews in Computed Tomography*; 2004; 45: 5-6
78. Robert L. Nolan, H. Page McAdams, Thomas A. Sporn, Victor L.Roggli, Victor F.Tapson, Philip C. Goodman. Pulmonary cholesterol granulomas in patients with pulmonary artery hypertension: chest radiographic and CT findings. *AJR* 1999;172:1317-1319
79. R. Lisbona, H. Kreisman, J. Novales-Diaz, V. Derbekyan. Perfusion lung scanning: Differentiation of primary from thromboembolic pulmonary hypertension. *AJR* 1985; 144:27-30.
80. Christopher E. Engeler, Christopher C. Kuni, Joseph H. Tashjian, Claudia M. Engeler. Regional alterations in lung ventilation in end-stage primary pulmonary hypertension: correlation between ct and scintigraphy *AJR* 1995;164:831-835.

-
81. Montani D, Achouh L, Dorfmüller P, Le Pavec J, et al. Pulmonary veno-occlusive disease: clinical, functional, radiologic, and hemodynamic characteristics and outcome of 24 cases confirmed by histology. *Medicine (Baltimore)*. 2008 Jul;87(4):220-33.
82. Stephen J. Swensen, Joseph H. Tashjian, Jeffrey L. Myers, et al. Pulmonary Venooclusive Disease: CT Findings in Eight Patients. *AJR* 1996;167:937-940
83. Arnaud Resten, Sophie Maitre, Marc Humbert. Pulmonary Hypertension: CT of the Chest in Pulmonary Venooclusive Disease. *AJR* 2004;183:65–70
84. A Resten, Smaître, FCapron, Gsimonneau, D Musset. Hypertension pulmonaire : aspect tomodensitométrique de la maladie veino-occlusive. *Journal de radiologie* 2003;84(11):1739-45.
85. Katharina Marten, Pierre Schnyder, Eckart Schirg, Mathias Prokop, Ernst J. Rummeny. pattern-based differential diagnosis in pulmonary vasculitis using volumetric CT. *AJR* 2005: 184: 720-733
86. Murkejee D, St. George D, Coleiro B, et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann rheum dis* 2003; 62: 1088-1093
87. Nobuyuki Tanaka, John D. Newell, Kevin K. Brown, Carlyne D. Cool, David A. Lynch. Collagen vascular disease–related lung disease high-resolution computed tomography findings based on the pathologic classification. *J Comput Assist Tomogr* 2004; 28: 351–360.

-
88. Aryeh Fischer, Shigeki Misumi, Douglas Curran-Everett, et al. Pericardial abnormalities predict the presence of echocardiographically defined pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis-related interstitial lung disease. *Chest* 2007;131: 988-992
89. Eva Castañer, Anna Alguersuari, Xavier Gallardo, et al. When to suspect pulmonary vasculitis: radiologic and clinical clues. *RadioGraphics* 2010; 30:33–53
90. Tomás Franquet, Ana Giménez, José Cáceres, Cristina Nadal, Imaging of pulmonary- cutaneous disorders: matching the radiologic and dermatologic findings. *Radiographics* 1996; 16: 855-869.
91. Steven L. Primack, Nestor L., M Allet, John R. Mayo, Martine Remy-Jardin. Pulmonary parenchymal abnormalities of vascular origin: high-resolution CT findings.
92. Tomás Franquet. High-resolution ct of lung disease related to collagen vascular disease. *Radiologic Clinics of North America* 2001; 39: 6 - 30
93. Shin Matsuoka, Yasuyuki Kurihara, Kunihiro Yagihashi, Hiroshi Niimi Yasuo Nakajima. Quantification of Thin-Section CT lung attenuation in acute pulmonary embolism: correlations with arterial blood gas levels and CT angiography. *AJR* 2006; 186:1272–1279
94. J Hodler, G.K. von Schulthess, Ch. L. Zollikofer. Diseases of the heart, Chest and Breast. Syllabus IDKD 2007
95. Santiago E. Rossi, Jeremy J. Erasmus, Mariano Volpacchio, Tomas Franquet, Teresa Castiglioni, H. Page McAdams. “Crazy-Paving”

-
- pattern at thin-section CT of the lungs: radiologic- pathologic overview. Radiographics 2003; 23:1509–1519
96. H. M. Fenlon, M. Doran, S. M. Sant, E. Breatnach. High-resolution chest CT in Systemic Lupus Erythematosus. AJR 1996;166:301-307
97. J. Kim, Jeung Sook; Lee, Kyung Soo et al. Thoracic Involvement of Systemic Lupus Erythematosus: Clinical, Pathologic, and Radiologic Findings 2000; 24: 9-18
98. Gerald F. Abbott, Melissa L. Rosado-de-Christenson, Teri J. Franks, Aletta Ann Frazier, Jeffrey R. Galvin. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis. RadioGraphics 2004; 24:821–841
99. Peter Dorfmueller, Marc Humbert, Frédéric Perros, Olivier Sanchez, Gérald Simonneau, Klaus-Michael Müller. Fibrous remodeling of the pulmonary venous system in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases. Human Pathology 2007; 38: 893– 902
100. Denton CP, Cailes JB, Philips GD, Wells AU Black CM, Du Bois RM. Comparison of doppler echocardiography and right heart catheterisation to assess pulmonary hypertension in systemic sclerosis. Br. J. Rheum 197; 36; 239-243
101. Teresa Chan. Harold I. Palevsky, Wallace T. Miller. Pulmonary hypertension complicating portal hypertension: findings on chest radiographs. AJR 1988 ; 151:909-914.

-
102. Masahito Sakuma, Shinko Souma, Osamu Kitamukai, et al. Portopulmonary hypertension hemodynamics, pulmonary angiography and configuration of the heart. *Circ J* 2005; 69: 1386 – 1393
 103. Suzanne L. Aquino, Gordon Gamsu, John V. Fahy, Susan Claster, Stephen H. Embury, William C. Mentzer, Elliott P. Vichinsky. Chronic pulmonary disorders in sickle cell disease: findings at thin-section CT *Radiology* 1994; 193:807-811
 104. Santiago E. Rossi, Jeremy J. Erasmus, H. Page McAdams, Thomas A. Sporn, Philip C. Goodman. Pulmonary Drug Toxicity: Radiologic and Pathologic Manifestations. *RadioGraphics* 2000; 20:1245–1259
 105. Opravil M, Pechere M, Speich R, et al. HIV-associated primary pulmonary hypertension. A case control study. Swiss HIV Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155(3):990-5
 106. Morse JH, Barst R, Itescu S et al. Primary pulmonary hypertension in HIV infection: an outcome determined by particular HLA II alleles. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1299-1305.
 107. Humbert M, Monti G, Fartoukh M, Magnan A, Brenot F, Rain B, Capron F, Galanaud P, Duroux P, Simonneau G, Emilie D. Platelet-derived growth factor expression in primary pulmonary hypertension: comparison of HIV seropositive and HIV seronegative patients. *Eur Respir J.* 1998;11(3):554-9.
 108. Petitpretz P, Brenot F, Azarian R, Parent F, Rain B, Herve P, Simonneau G. Pulmonary hypertension in patients with human

-
- immunodeficiency virus infection. Comparison with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1994; 89(6):2722-7.
109. Alejandro N. Bugnone, Manuel Viamonte, Jr, Hernando Garcia. Imaging Findings in Human Immunodeficiency Virus-related Pulmonary Hypertension: Report of Five Cases and Review of the Literature. *Radiology* 2002; 223:820–827
110. Oechslin EN, Harrison DA, Connelly MS, Webb GD, Siu SC. Mode of death in adults with congenital heart disease. *Am J. Cardiol* 2000; 86: 1111-1116.
111. Cantor WJ, Harrison DA, Moussadji JS, et al. Determinants of survival and length of survival in adults with Eisenmenger syndrome. *Am J. Cardiol* 1999; 84: 677-681.
112. Elyse Foster. Congenital Heart Disease in Adults. *West j Med* 1995; 163:492-498
113. Therrien J., Warnes C, Daliento L, et al. Canadian cardiovascular society consensus conference 2001 update: recommendations for the management of adults with congenital heart disease part III. *Can J. Cardiol* 2001; 17: 1135-1158.
114. Emma C. Ferguson, Rajesh Krishnamurthy, Sandra A. A.Oldham. Classic Imaging Signs of Congenital Cardiovascular Abnormalities1 *RadioGraphics* 2007; 27:1323–1334

-
115. James P. O'Brien, Monvadi B. Srichai, Elizabeth M. Hecht, Daniel C. Kim, Jill E. Jacobs. Anatomy of the Heart at Multidetector CT: What the Radiologist Needs to Know. *RadioGraphics* 2007; 27:1569–1582
 116. Edward Y. Lee, Phillip M. Boiselle, Robert H. Cleveland. Multidetector CT Evaluation of Congenital Lung Anomalies *Radiology* 2008; 247(3) 633-638
 117. Joseph K. Perloff, Eric M. Hart, S. Melanie Greaves, Pamela D. Miner, John S. Child. Proximal Pulmonary Arterial and Intrapulmonary Radiologic Features of Eisenmenger Syndrome and Primary Pulmonary Hypertension. *Am J Cardiol* 2003;92:182–187
 118. Eva Castañer, Xavier Gallardo, Jordi Rimola, et al. Congenital and Acquired Pulmonary Artery Anomalies in the Adult: Radiologic Overview. *RadioGraphics* 2006; 26:349–371
 119. Sebastian Leschka, Erwin Oechslin, Lars Husmann, et al. Pre- and Postoperative Evaluation of Congenital Heart Disease in Children and Adults with 64-Section CT. *RadioGraphics* 2007; 27:829–846
 120. Pierre-Yves Brillet, Philippe Dumont, N. Bouaziz, et al. Pulmonary Arteriovenous Malformation Treated with Embolotherapy: Systemic Collateral Supply at Multidetector CT Angiography after 2–20-year Follow-up. *Radiology* 2008; 242 (1)
 121. D. Hansell, A. Bankier, MacMahon, T. McLoud, N. Müller, J. Remy. Fleischner society: Glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology* 2008;246:697-722

-
122. Naeije R, Barberá JA. Pulmonary hipertensión associated with COPD. *Crit Care* 2001; 5:286-289
 123. Carolina Althoff Souza, Nestor L. Müller, Julia Flint, Joanne L. Wright, Andrew Churg. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Spectrum of High-Resolution CT Findings *AJR* 2005; 185:1531–1539
 124. Alan C. Best, Jiangfeng Meng, Anne M. Lynch, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Physiologic Tests, Quantitative CTIndexes, and CT Visual Scores as Predictors of Mortality. *Radiology* 2008: Volume 246: Number 3
 125. Nina M. Patel, David J. Lederer, Alain C. Borczuk and Steven M. Kawut. Pulmonary Hypertension in Idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007;132;998-1006
 126. Imre Noth and Fernando J. Martinez. Recent Advances in Idiopathic Pulmonary fibrosis. *Chest* 2007;132;637-650
 127. Ari Chaouat, Anne-Sophie Bugnet, Nabila Kadaoui, et al. Severe Pulmonary Hypertension and Chronic Obstructive Pulmonary Disease *Am J Respir Crit Care Med* Vol 172. pp 189–194, 2005
 128. Lucia J. M. Kroft, Philip Simons, Jacob M. van Laar, Albert de Roos, MD, Patients with Pulmonary Fibrosis: Cardiac Function Assessed with MR Imaging. *Radiology* 2000; 216:464–471
 129. Rana Teresa Tan, Ronald Kuzo, Lawrence R. Goodman, Ronald Siegel, George B. Haasler and Kenneth W. Presberg Utility of CT Scan

-
- Evaluation for Predicting Pulmonary Hypertension in Patients With Parenchymal Lung Disease. *Chest* 1998;113:1250-1256
130. Anand Devaraj, Athol U. Wells, Mark G. Meister, Tamera J. Corte, David M. Hansell. The Effect of Diffuse Pulmonary Fibrosis on the Reliability of CT Signs of Pulmonary Hypertension. *Radiology* 2008: Volume 249 (3)
131. David A. Zisman, Arun S. Karlamangla, David J. Ross, Michael P. Keane, John A. Belperio, Rajan Saggarr, Joseph P. Lynch, III, Abbas Ardehali and Jonathan Goldin. *Chest* 2007;132:773-779
132. W. Richard Webb. *Radiology of Obstructive Pulmonary Disease* JR:169, September 1997
133. Michael McGoon, David Gutterman, Virginia Steen, Robin Barst, Douglas C. McCrory, Terry A. Fortin. Screening, Early Detection, and Diagnosis of Pulmonary Arterial Hypertension: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2004;126:14-34
134. Peter F. Fedullo, William. A Uger, Kimm. Kerr, Andlewis. Rubin. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med* 2001, Vol. 345, No. 20.
135. David Dingli, James P. Utz, Michael J. Krowka, Ann L. Oberg and Ayalew Tefferi. Unexplained Pulmonary Hypertension in Chronic Myeloproliferative Disorders. *Chest* 2001;120:801-808
136. Steeve Provencher, Xavier Jais, Azzedine Yaici, Olivier Sitbon, Marc Humbert and Gérald Simonneau. Clinical Challenges in

-
- Pulmonary Hypertension: Roger S. Mitchell Lecture. CHEST 2005; 128:622S.
137. Ramona L. Doyle, Douglas McCrory, Richard N. Channick, Gerald Simonneau, John Conte. Surgical Treatments/Interventions for Pulmonary Arterial Hypertension: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2004;126:63-71
138. Richard Coulden. State-of-the-Art Imaging Techniques in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. Proc Am Thorac Soc Vol 3. pp 577–583, 2006
139. Mark A. King, Mariana Ysrael, Colleen J. Bergin. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: CT findings. AJR 1998; 170: 955-960 0361
140. Steven R. Mills, Donald C. Jackson, Daniel C. Sullivan, V. Moore. Angiographic Evaluation of Chronic Pulmonary Embolism. Radiology 1980; 136:301-308.
141. Martine Remy-Jardin, Jacques Remy, Lionel Watinne, Frédéric Giraud, Central Pulmonary Thromboembolism: Diagnosis with Spiral Volumetric CT with the Single Breath-Hold Technique. Comparison with Pulmonary Angiography. Radiology 1992; 185:381-387
142. Madeleine R. Fisher, Charles B. Higgins. Central Thrombi in Pulmonary Arterial Hypertension Detected by MRI. Radiology 1986; 158:223-226

-
143. Eva Castañer, Xavier Gallardo, Eva Ballesteros, et al. CT Diagnosis of Chronic Pulmonary Thromboembolism. *Radiographics* 2009; 29:31–53
144. Angela Reichelt, Marius M. Hoeper, Michael Galanski, Marc Keberle. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Evaluation with 64-detector row CT versus digital subtraction angiography. *EJRAD* 2008; 71: 49-54
145. Andrew S. Wu, John A. Pezzullo, John J. Cronan, David D. Hou, William W. Mayo-Smith. CT Pulmonary Angiography: Quantification of Pulmonary Embolus as a Predictor of Patient Outcome—Initial Experience. *Radiology* 2004; 230:831–835
146. Pitton MB, Kemmerich G, Herber S, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: diagnostic impact of Multislice-CT and selective Pulmonary-DSA. *Rofo* 2002;174:474–9
147. Marie Pierre Revel, David Petrover, Anne Hernigou, Catherine Lefort, Guy Meyer, Guy Frija. Diagnosing Pulmonary Embolism with Four-Detector Row Helical CT: Prospective Evaluation of 216 Outpatients and Inpatients. *Radiology* 2005; 234:265–273
148. Martine Remy-Jardin, Stéphane Louvegny, Jacques Remy, et al. Acute Central Thromboembolic Disease: Posttherapeutic Follow-up with Spiral CT Angiography. *Radiology* 1997; 203:173-180
149. Karl-Friedrich Jakob, Kreitner, Sebastian Ley, Hans-Ulrich Kauczor et al. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Pre and

-
- Postoperative Assessment with Breath-hold MR Imaging Techniques.
Radiology 2004; 232:535–543
150. KM Moser, LK Olson, M Schlusserberg, et al. Chronic thromboembolic occlusion in the adult can mimic pulmonary artery agenesis. Chest 1989;95;503-508
151. Piotr Pruszczyk, Adam Torbicki, Ryszard Pacho, et al. Noninvasive Diagnosis of Suspected Severe Pulmonary Embolism: Transesophageal Echocardiography vs Spiral CT. Chest 1997;112;722-728
152. Conrad Wittram, Michael M. Maher, Elkan F. Halpern, Jo-Anne O. Shepard. Attenuation of Acute and Chronic Pulmonary Emboli. Radiology 2005; 235:1050–1054
153. Rachel F. Oser, Darryl A. Zuckerman, Fernando R. Gutierrez, James A. Brink. Anatomic Distribution of Pulmonary Emboli at Pulmonary Angiography: Implications for Cross-sectional Imaging. Radiology 1996; 199:31-35
154. Ichiro Hasegawa, Phillip M. Boiselle, Hiroto Hatabu. Bronchial Artery Dilatation on TCMD Scans of Patients with Acute Pulmonary Embolism: Comparison with Chronic or Recurrent Pulmonary Embolism. AJR 2004;182:67–72
155. Hidefumi Shimizu, Nobuhiro Tanabe, Jiro Terada, Masahisa Masuda, Seiichiro Sakao, Yasunori Kasahara, Yuichi Takiguchi, Koichiro Tatsumi, Takayuki Kuriyama. Dilatation of Bronchial Arteries

-
- Correlates With Extent of Central Disease in Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Circ J* 2008; 72: 1136– 1141
156. Martine Remy-Jardin, Jacques Remy, Dominique Artaud, Franck Deschitdre, Alain Duhamel. Airway Changes in Chronic Pulmonary Embolism: CT Findings in 33 Patients. *Radiology* 1997; 203:355-360
157. Timothy A. Morris, William R. Auger, Mariana Z. Ysrael, Linda K. Olson, Richard N. Channick, Peter F. Fedullo and Kenneth M. Moser. Parenchymal Scarring Is Associated With Restrictive Spirometric Defects in Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Chest* 1996;110;399-403.
158. Wetzel RC, Herold CJ, Zerhouni EA, Robotham JL. Hypoxic bronchodilation. *J Appl Physiol* 1992; 73:1202–1206
159. Helen T. Winer-Muram, Jonas Rydberg, Matthew S. Johnson, et al. Suspected Acute Pulmonary Embolism: Evaluation with Multi-Detector Row CT versus Digital Subtraction Pulmonary Arteriography. *Radiology* 2004; 233:806–815
160. C. Wittram, M.K. Kalra, M. Maher et al. Acute and Chronic Pulmonary Emboli: Angiography-CT Correlation. *AJR* 2006; 186:S421–S429
161. Daehee Han, Kyung Soo Lee, Tomas Franquet, et al. Thrombotic and Nonthrombotic Pulmonary Arterial Embolism: Spectrum of Imaging Findings. *RadioGraphics* 2003; 23:1521–1539

-
162. William Bulman, Christina M. Coyle, Tricia E. Brentjens, et al. Severe Pulmonary Hypertension Due to Chronic Echinococcal Pulmonary Emboli Treated With Targeted Pulmonary Vascular Therapy and Hepatic Resection. *Chest* 2007;132:1356-1358.
163. Christoph Engelke, Cornelia Schaefer, Prokop Eckart Schirg, Joachim Freihorst, Sisa Grubnic, Mathias Prokop. High-Resolution Ct and CT Angiography of Peripheral Pulmonary Vascular Disorders. *Radiographics* 2002; 22:739–764
164. American Thoracic Society ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:111–117.
165. Lars Olsson, Karl Swedberg. Six minute walk test. *Eur Heart J* 2005; 26(20): 2209.
166. D. Chemla, V. Castelain, P. Herve, Y. Lecarpentier, S. Brimiouille. Haemodynamic evaluation of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2002; 20: 1314–1331
167. Evangelista A, Frachskampf F, Lacenlotti P, et al. European association of echocardiography recommendations for standardization of performance, digital storage and reporting of echocardiographic studies. *Eur J Echocardiogr* 2008; 9 (4): 438-48.
168. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, et al. Principles of exercise testing and interpretation. 4th edition. En: Lippincott Williams & Wilkins (Eds). Baltimore: 2004. p 2-180

-
169. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, et al. Pulmonary function in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll cardiol* 2003; 41 (6): 1028-35.
170. Mehta S, Helmersen D, Provencher S, Hirani N, Rubens FD, De Perrot M, Blostein M, Boutet K, Chandy G, Dennie C, Granton J, Hernandez P, Hirsch AM, Laframboise K, Levy RD, Lien D, Martel S, Shoemaker G, Swiston J, Weinkauff Diagnostic evaluation and management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A clinical practice guideline. *JCan Respir J*. 2010;17(6):301-334.
171. Filippo Cademartiri, Koen Nieman, Aad van der Lugt, Rolf H. Raaijmakers, Nico Mollet, Peter M. T. Pattynama, Pim J. de Feyter, Gabriel P. Krestin. Intravenous Contrast Material Administration at 16–Detector Row Helical CT Coronary Angiography: Test Bolus versus Bolus-tracking Technique *Radiology* 2004; 233:817–823
172. Rossi A, Attinà D, Borgonovi A, Buia F, De Luca F, Guidalotti PL, Fughelli P, Galiè N, Zompatori M. Evaluation of mosaic pattern areas in HRCT with Min-IP reconstructions in patients with pulmonary hypertension: Could this evaluation replace lung perfusion scintigraphy? *Eur J Radiol*. 2010;3:154-167
173. Hodson J, Graham A, Hughes JM, Gibbs JS, Jackson JE Pulmonary artery-to-pulmonary artery anastomoses: angiographic demonstration in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Clin Radiol*. 2006 Mar;61(3):259-63

-
174. Christina Mueller-Mang, Claudia Grosse, Katharina Schmid, Leopold Stiebellehner, Alexander A. Bankier What Every Radiologist Should Know about Idiopathic Interstitial Pneumonias. *RadioGraphics* 2007; 27:595–615
175. G Grollios, Ir Kazantzidou, V Georgopoulou, Th Karakozoglou, A Kotoula, G Michailidou, E Kourou, K Georgitziki. Pulmonary embolism: CT findings with the use of helical computed tomography. *Hippokratia*. 2006 Jul-Sep; 10(3): 138–141.
176. Benoit Ghaye, Alexandre Ghuysen, Valerie Willems, et al. Severe Pulmonary Embolism: Pulmonary Artery Clot Load Scores and Cardiovascular Parameters as Predictors of Mortality. *Radiology* 2006; 239: 884-891
177. Andrew L Chan, Maya M Juarez, David K. Shelton. Novel Computed Tomographic Chest Metrics to Detect Pulmonary Hypertension *BMC Medical Imaging*, 11(1), 7
178. Sánchez Nistal MA. Pulmonary hypertension: the contribution of MDCT to the diagnosis of its different types. *Radiologia*. 2010 Nov-Dec;52(6):500-12
179. Wilkens H, Lang I, Behr J, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: recommendations of the Cologne Consensus Conference 2010. *Dtsch Med Wochenschr*. 2010 Oct;135 Suppl 3:S125-30.

-
180. Kimura-Hayama E, Canseco-León N, Santiago-Serra R
Multidetector computed angiography: a new era in the evaluation of
pulmonary thromboembolism. *Arch Cardiol Mex.* 2011 Apr-
Jun;81(2):137-50.
181. Jung JI, Kim KJ, Ahn MI, et al. Detection of pulmonary embolism
using 64-slice multidetector-row computed tomography: accuracy and
reproducibility on different image reconstruction parameters. *Acta
Radiol.* 2011 May 1;52(4):417-21.
182. M R Horton; R M Tuder. Primary pulmonary arterial hypertension
presenting as diffuse micronodules on CT. *Critical Reviews in
Computed Tomography*; 2004; 45, 5.6
183. Aletta Ann Frazier, Teri J. Franks, Tan-Lucien H. Mohammed, Irem
H. Ozbudak, Jeffrey R. Galvin. Pulmonary veno-occlusive disease and
pulmonary capillary hemangiomatosis. *RadioGraphics* 2007; 27:867–
882
184. Barre E, Paul JF. Segmental analysis of a complex congenital heart
disease using cardiac MDCT. *Analyse of congenital heart disease: use of
MDCT.* *Arch Cardiovasc Dis.* 2011 Jan;104(1):61-3.
185. Paul JF, Rohnean A, Sigal-Cinqualbre A. Multidetector CT for
congenital heart patients: what a paediatric radiologist should know
Pediatr Radiol. 2010 Jun;40(6):869-75.

-
186. Cottin V, Blanchet AS, Cordier JF Pulmonary manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia]. *Rev Mal Respir.* 2006 Apr;23 Suppl 2:4S53-4S66.
187. Bergin CJ, Park KJ. Lymph node enlargement in pulmonary arterial hypertension due to chronic thromboembolism. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2008 Feb;52(1):18-23.
188. Hall WB, Truitt SG, Scheunemann LP, Shah SA, Rivera MP, Parker LA. The prevalence of clinically relevant incidental findings on chest computed tomographic angiograms ordered to diagnose pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 2009 Nov 23;169(21):1961-5.
189. Frank H, Globits S, Glogar D, Neuhold A, Kneussl M, Mlczoch J. Detection and quantification of pulmonary artery hypertension with MR imaging: results in 23 patients. *AJR Am J Roentgenol.* 1993 Jul;161(1):27-31.
190. Thaiyananthan NN, Jacono FJ, Patel SR, Kern JA, Stoller JK Right-to-left anatomic shunt associated with a persistent left superior vena cava: the importance of injection site in demonstrating the shunt. *Chest.* 2009 Aug;136(2):617-20.
191. Andrew D. Sherrick, Stephen J. Swensen, Thomas E. Hartman. Mosaic Pattern of Lung Attenuation on CT Scans: Frequency among Patients with Pulmonary Artery Hypertension of Different Causes. *AJR* 1997;169:79-82

-
192. Marie C. Baque-Juston, Athol U. Wells, David M. Hansell. Pericardial Thickening or Effusion in Patients with Pulmonary Artery Hypertension: A CT Study *AJR* 1999;172:361-364
193. Delgado JF. The Pulmonary Circulation in Heart Failure. *Rev Esp Cardiol*. 2010 Mar;63(3):334-345.
194. Plaza Cano MM, Garcia de Albeniz Martinez XA, de Andres Copa P, et al. Rendimiento diagnóstico de la indicación de ecocardiografía en los *Rev Esp Cardiol*. 2003; 56:1195-201.
195. Eysmann SB, Palevsky HI, Reichek N, Hackney K, Douglas PS. Two-dimensional and Dopplerechocardiographic and cardiac catheterization correlates of survival in primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 1989;80(2):353-60.
196. Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:735–740
197. Yeo TC, Dujardin KS, Tei C, Mahoney DW, McGoon MD, Seward JB. Value of a Doppler-derived index combining systolic and diastolic time intervals in predicting outcome in primary pulmonary hypertension. *Am J. Cardiol* 1998; 81 (9): 1157-1161
198. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, et al. Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *J. am soc Echocardiogr* 1996; 9 (6): 3838-847

-
199. McKie SJ, Hardwick DJ, Reid JH, Murchison JT. Features of cardiac disease demonstrated on CT pulmonary angiography. *Clin Radiol* 2005; 60:31–38.
200. Benoît Ghaye, Alexandre Ghuysen, Pierre-Julien Bruyere, Vincent D’Orio, Robert F. Dondelinger. Can CT Pulmonary Angiography Allow Assessment of Severity and Prognosis in Patients Presenting with Pulmonary Embolism? What the Radiologist Needs to Know. *RadioGraphics* 2006; 26:23–40
201. Rutger W. van der Meer, Peter M. T. Pattynama, Marco J. L. van Strijen, Annette A. van den Berg-Huijsmans, Ieneke J. C. Hartmann, Hein Putter, Albert de Roos, Menno V. Huisman. Right Ventricular Dysfunction and Pulmonary Obstruction Index at Helical CT: Prediction of Clinical Outcome during 3-month Follow-up in Patients with Acute Pulmonary Embolism. *Radiology* 2005; 235:798–803
202. John F. Bruzzi¹, Martine Rémy-Jardin, Damien Delhayé, Antoine Teisseire, Chadi Khalil, Jacques Rémy¹When, Why, and How to Examine the Heart During Thoracic CT: Part 2, Clinical Applications. *AJR* 2006; 186:333–341
203. Stolzmann P, Scheffel H, Trindade PT, et al. Left ventricular and left atrial dimensions and volumes: comparison between dual-source CT and echocardiography. *Invest Radiol*. 2008 May;43(5):284-9.

-
204. Ahuva Grubstein, Ofer Benjaminov, Danielle Ben Dayan, David Shitrit, Maya Cohen and Mordechai R. Kramer. Computed Tomography Angiography in Pulmonary Hypertension. *IMAJ* 2008;10:117–120
205. Ng, Chuan S. Wells, Athol U. Padley, Simon. A CT Sign of Chronic Pulmonary Arterial Hypertension: The Ratio of Main Pulmonary Artery to Aortic Diameter. *Journal of Thoracic Imaging*. 14(4):270-278, October 1999.
206. Boilson BA, Pislaru SV, McGregor CG. Accuracy of echocardiographic assessment of pulmonary hypertension severity and right ventricular dysfunction in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Minerva Cardioangiol*. 2012 Jun;60(3):257-65
207. Revel MP, Faivre JB, Remy-Jardin M, Delannoy-Deken V, Duhamel A, Remy J. Pulmonary hypertension: ECG-gated 64-section CT angiographic evaluation of new functional parameters as diagnostic criteria. *Radiology*. 2009 Feb;250(2):558-66.
208. Froelich JJ, Koenig H, Knaak L, Krass S, Klose KJ. Relationship between pulmonary artery volumes at computed tomography and pulmonary artery pressures in patients with- and without pulmonary hypertension. *Eur J Radiol*. 2008 Sep;67(3):466-71. Epub 2007 Oct 29.
209. Devaraj A, Hansell. Computed tomography signs of pulmonary hypertension: old and new observations. *Clin Radiol*. 2009 Aug;64(8):751-60

-
210. Fukumoto Y, Shimokawa H. Recent progress in the management of pulmonary hypertension. *Circ J*. 2011 Jul 25;75(8):1801-10
211. Matsuoka S, Washko GR, Yamashiro T, et al. Pulmonary hypertension and computed tomography measurement of small pulmonary vessels in severe emphysema. *Am J Respir Crit Care* 2010 Feb 1;181(3):218-25.
212. Cummings KW, Bhalla S. Multidetector computed tomographic pulmonary angiography: beyond acute pulmonary embolism. *Radiol Clin North Am*. 2010 Jan;48(1):51-65.
213. Reichelt A, Hoeper MM, Galanski M, Keberle M. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: evaluation with 64-detector row CT versus digital subtraction angiography. *Eur J Radiol*. 2009 Jul;71(1):49-54.
214. Liu M, Ma Z, Guo X, Chen X, Yang Y, Wang C. Cardiovascular parameters of computed tomographic pulmonary angiography to assess pulmonary vascular resistance in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol*. 2011 Aug 4.
215. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension P. Fedullo, William R. Auger, Kimm. Kerr Lewis, J. Rubin. *N Engl J Med*, 2001, 345; 1465-1472
216. Hoey ET, Mirsadraee S, Pepke-Zaba J, Jenkins DP, Gopalan D, Screatton NJ. Dual-energy CT angiography for assessment of regional pulmonary perfusion in patients with chronic thromboembolic

pulmonary hypertension: initial experience. *AJR Am J Roentgenol.* 2011
Mar;196(3):524-32.