



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud®

Evidencia que promueve Confianza

**REVISION SISTEMÁTICA DE APROXIMACIÓN
DIAGNÓSTICA PARA ENFERMEDADES
HUERFANAS:
HEMANGIOMATOSIS CAPILAR PULMONAR**

Noviembre 2020



El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores políticas públicas y prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros son el Ministerio de Salud y Protección Social, el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación - Colciencias, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, el Instituto Nacional de Salud - INS, la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina - ASCOFAME y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas.

Autores

Díaz-Báez David Augusto. Odontólogo, MSc en Epidemiología, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Vargas González, Juan Camilo. Médico Cirujano, Msc Epidemiología Clínica, Candidato a doctor en Epidemiología y Bioestadística. Especialista en Neurología, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Pacheco-Gallego, Manuel Conrado. Médico. Especialista en Medicina Interna. Especialista en Neumología, Magíster en Hipertensión Pulmonar

Rocha Rodríguez Luis Gabriel. Médico. Especialista en Epidemiología clínica, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Revisores

León-Guzmán, Erika. Especialista en Epidemiología. MSc en Epidemiología Clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud-IETS

Entidad que solicita el estudio

Este estudio técnico se realiza por solicitud del Ministerio de Salud y Protección Social, en el marco de la atención integral a las enfermedades huérfanas.

Fuentes de financiación

Ministerio de Salud y Protección Social. Contrato 182 de 2020.



Conflictos de interés

Los autores declaran, bajo la metodología establecida por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que pueda afectar el desarrollo de este informe.

Declaración de independencia editorial

El desarrollo de este estudio, así como sus conclusiones, se realizaron de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores. Todos los autores declaran haber leído y aprobado el contenido de este estudio.

Derechos de autor

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento son de propiedad del Ministerio de Salud y Protección Social. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas.

En consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar, su modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o total, o el uso del contenido de este sin importar su propósito, sin que medie el consentimiento expreso y escrito del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y el Ministerio de Salud y Protección Social.

Citación

Díaz-Báez D; Vargas González, J; Pacheco-Gallego, M; Rocha Rodríguez L, León-Guzmán, E. Bogotá D.C. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud -IETS y Ministerio de Salud y Protección Social; 2020.

Correspondencia

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS

Carrera 49 A # 91-91

Bogotá, D.C., Colombia.

www.iets.org.co

contacto@iets.org.co

© Ministerio de Salud y Protección Social, 2020



Tabla de contenido

Siglas y abreviaturas

6

1. 11

1.1. 11

1.2. 11

1.3. 12

2. 12

2.1. 12

2.2. 14

2.3. 21

2.4. 23

3. 23

3.1. 23

3.2. 24

3.3. 25

3.4. 26

3.5. 27

3.6. 28

4. 28

4.1. 28

4.2. 29

4.3. 29

4.4. 35

5. 36

6. 37

7. 39

8. 44

Anexo 1. Bitácoras de búsqueda

44

Anexo 2. Diagrama PRISMA

49

Anexo 3. Listado de estudios incluidos y excluidos

50



Anexo 4. Calidad de los estudios primarios de validez diagnóstica incluidos en la evaluación (herramienta QUADAS-2).	52
Anexo 5. Lista de Verificación de JBI para la apreciación crítica de Estudios de Series de Casos (JBI Critical Appraisal Checklist for Prevalence Studies)	55
Anexo 6. Formato de extracción de datos (Caracterización de estudios)	57
Anexo 7. Formato de extracción de datos (Resultados de estudios)	58
Anexo 8. Análisis de heterogeneidad	64
Anexo 9. Descripción complementaria de las tecnologías	70



Siglas y abreviaturas

AUC	Área bajo la curva
ATC	Angiografía por Tomografía Computarizada
CA	Corriente alterna
CC	Corriente continua
CR	Radiografía computada
DM	Dispositivos médicos
DLCO	Capacidad de difusión del pulmón para el monóxido de carbono
DLCO/VA	Capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono / volumen alveolar
DR	Radiografía digital
ECG	Electrocardiografía
ES	Esclerosis sistémica
Esp	Especificidad
ETC	Enfermedades del tejido conectivo
EVOP	Enfermedad venooclusiva pulmonar
EA SERIO	Evento adverso serio
EA NO SERIO	Evento adverso no serio
FEV1	Volumen espiratorio forzado en 1 segundo
FVC	Capacidad vital forzada
HAP	Hipertensión arterial pulmonar
HCP	Hemangiomatosis Capilar Pulmonar
HP	Hipertensión pulmonar
HAPH	Hipertensión arterial pulmonar heredable
HPP	Hipertensión pulmonar primaria
HPPRN	Hipertensión arterial pulmonar persistente del síndrome del recién nacido
HPTEC	Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica
HAPI	Hipertensión arterial pulmonar idiopática
IC	Intervalo de confianza
ICUS	Ecografía intracoronaria
Kv	Kilovoltios
LBA	Lavado broncoalveolar
Ma	Miliamperios
mAs	Corriente tiempo
mmHg	Milímetros de mercurio
MRI	Imágenes por resonancia magnética



PASMC	Células del músculo liso de la arteria pulmonar
PET	Tomografía por emisión de positrones
PFP	Prueba de función pulmonar
RVP	Resistencia vascular pulmonar elevada
RX	Rayos x
Se	Sensibilidad
TACAR	Tomografía axial computarizada de alta resolución
TC	Tomografía computarizada
UMDNS	Sistema de nomenclatura universal de dispositivos médicos
VD	Ventrículo derecho
VI	Ventricular izquierda
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
6MWD	Test de caminata de 6 minutos



Resumen ejecutivo: Revisión sistemática de aproximación diagnóstica para enfermedades huérfanas: Hemangiomatosis Capilar Pulmonar

Introducción

Las enfermedades huérfanas son aquellas crónicamente debilitantes, graves, que amenazan la vida con una prevalencia menor de 1 por cada 5.000 personas, comprenden, las enfermedades raras, las ultra-huérfanas y olvidadas. Las enfermedades olvidadas son propias de los países en desarrollo y afectan ordinariamente a la población más pobre y no cuentan con tratamientos eficaces o adecuados accesibles a la población afectada (1). Su baja prevalencia se traduce en un bajo conocimiento de estas en múltiples escenarios de atención en salud, adicionalmente la misma situación hace que haya frecuentemente dudas en los clínicos sobre cuál es el camino de apoyo diagnóstico más adecuado (2).

La Hemangiomatosis Capilar Pulmonar (HCP) es una causa rara de hipertensión pulmonar que forma una designación especial (subgrupo 1) dentro del grupo 1 de hipertensión pulmonar en la última clasificación del Simposio Mundial sobre Hipertensión Pulmonar (5), a la HCP se le ha dado una designación de subgrupo especial bajo la entidad unificada de Enfermedad Venooclusiva Pulmonar (EVOP)/HCP (8). Anteriormente algunos lo consideraban como entidades diferentes, sin embargo, la evidencia actual apoya el concepto de que la EVOP y HCP son, de hecho, diversas expresiones del mismo trastorno.

Menos de 100 casos de HCP han sido reportados desde que fue descrita por primera vez en 1978 (6,7). Dada que la enfermedad hace parte del grupo de enfermedades huérfanas; en Colombia todavía no existe un registro confirmado de los casos en el país. Se estima que la incidencia anual de EVOP y/o HCP es de 1/5-10 millones, sin embargo, es probable que esté subestimada. Se cree que EVOP y/o HCP representan hasta un 5 a 10% de los pacientes diagnosticados inicialmente con IHAP (9).

La presentación clínica es inespecífica y es difícil de diferenciar de la HAP, con la que comparte numerosas similitudes diagnósticas; incluye manifestaciones como disnea, tos, dolor torácico, síncope y fatiga (6). Los síntomas que se han sugerido que son más específicos para la HCP incluyen la hemoptisis, que se cree que es el resultado de una hemorragia en los espacios alveolares desde las frágiles paredes capilares (6). El pronóstico general sigue siendo malo, siendo el trasplante de pulmón el único tratamiento definitivo (11). Se ha informado que la supervivencia media desde el inicio del síntoma inicial es de aproximadamente 3 años (7).

Este informe pretende realizar una aproximación diagnóstica de la Hemangiomatosis capilar pulmonar, con el fin de brindar a los clínicos herramientas prácticas basadas en la mejor evidencia disponible, para realizar un adecuado diagnóstico.

Pregunta de investigación

- ¿Cuál(es) es(son) la(s) prueba(s) o vía(s) con mayor utilidad clínica para el diagnóstico de Hemangiomatosis capilar pulmonar?
- ¿Cuál es el rendimiento operativo medido con sensibilidad y especificidad del electrocardiograma, ecocardiograma transtorácico, radiografía de tórax, Tomografía Axial Computarizada de Alta Resolución (TACAR), las pruebas de función respiratoria y de capacidad funcional, cateterismo cardíaco derecho, lavado broncoalveolar frente a histología para el diagnóstico de Hemangiomatosis capilar pulmonar?

Metodología

Diseño: Se realizó una revisión de la literatura fundamentada en los criterios PICO.

Fuentes de datos: Se realizó una estrategia de búsqueda avanzada en las bases de datos MEDLINE, EMBASE, y LILACS. También se amplió la búsqueda manual en Google; en literatura gris y mediante la función "artículos similares" o "documentos relacionados" de PubMed y Scopus.



Criterios de elegibilidad: Fueron incluidos estudios publicados en cualquier idioma, que reportaron información sobre las pruebas diagnósticas de la condición de interés. Estudios de cohorte prospectivos o retrospectivos y estudios transversales que evaluaron la prueba de índice contra el estándar de referencia, con suficientes detalles para construir una tabla de 2 x 2 y calcular los valores de sensibilidad y especificidad específicos del estudio.

Extracción de datos y síntesis de la evidencia: Todas las referencias fueron tamizadas por dos revisores de forma independiente, revisando inicialmente títulos y resúmenes mediante el uso del software Rayyan. Se seleccionaron los estudios potencialmente elegibles y se verificó el cumplimiento los criterios de elegibilidad. La extracción de los datos se realizó de manera independiente por cada revisor para cada desenlace; las discrepancias fueron resueltas mediante discusión y consenso. La herramienta QUADAS-2 se utilizó para evaluar la calidad metodológica de los estudios de pruebas diagnósticas, mientras que, para los estudios descriptivos de aproximación diagnóstica, se valoraron con la lista de chequeo del Joanna Briggs Institute (JBI) de acuerdo con el diseño del estudio. La síntesis de información se realizó de forma cualitativa, realizando la descripción de las tecnologías diagnósticas propuestas. El formato de síntesis fue un meta resumen, que incluyó las características esenciales de la tecnología y formas de uso descritas por los autores. Utilizando el programa Meta-DiSc, se calcularon las características operativas para cada una de las pruebas encontradas para el diagnóstico HCP/EVOP. Los resultados de los estudios individuales y los estimadores de sensibilidad y especificidad con su respectivo intervalo de confianza del 95% al igual que para sus cocientes de probabilidad positivos y negativos junto con su respectivo Odd Ratio Diagnóstico (DOR) fueron evaluados con el ánimo de proporcionar una visión general de los diferentes estimadores puntuales de exactitud diagnóstica.

Resultados

Fueron encontradas un total 16 estudios potencialmente relevantes para esta revisión de bases de datos electrónicas. En total 7 estudios fueron seleccionados para el análisis y síntesis de información a través de la estrategia de Búsqueda publicados entre 1986 y 2018 (dos estudios de pruebas diagnósticas; tres de corte transversal y 2 series de casos).

En Los resultados de la evaluación de calidad mediante QUADAS-2, todos los estudios tenían bajas preocupaciones de aplicabilidad en relación con la selección de pacientes, prueba índice y estándar de referencias. Un único que presentó preocupaciones en la aplicabilidad del estándar de referencia porque la confirmación patología en pacientes con EVOP solamente se estableció para un único paciente. De los 5 estudios evaluados mediante Quadas-2 todos tenían alguna probabilidad de riesgo de sesgo en alguno de los dominios. El principal riesgo de sesgo alto se presentó para el dominio de selección de pacientes, seguido de los dominios de flujo de pacientes y tiempos de evaluación entre pruebas. En adición a los 2 estudios valorados mediante la lista de verificación de JBI para la apreciación crítica de estudios de series de casos; la evaluación global fue de 6 puntos y 8 puntos respectivamente.

En cuanto a las pruebas diagnósticas evaluadas la utilización de TACAR fue descrita en 5 de los estudios, en 2 estudios se reportó la utilización de Gammagrafía de perfusión pulmonar; la utilización de rayos X fue descrita únicamente en un solo estudio; así como pruebas de función pulmonar y macrófagos cargados de hemosiderina. Del total de estudios solo 2 reportaban los valores de sensibilidad o especificidad; los demás estudios suministraban los datos suficientes que posibilitaron el cálculo de estas características de rendimiento diagnóstico.

A partir de los datos suministrados de un estudio fue posible realizar la estimación de una sensibilidad 100% (IC 95%: 34.24 - 100) y una especificidad de 100% (IC 95%: 81.57 -100); para los hallazgos descritos como aumento bibasilar de marcas broncovasculares en radiografía de tórax en pacientes que cumplieron previamente con los criterios diagnósticos para hipertensión pulmonar primaria determinados por anamnesis, radiografía de tórax, gammagrafía pulmonar y cateterismo cardiaco derecho.

Dos estudios evaluaron la utilización de gammagrafía pulmonar de perfusión para el diagnóstico de EVOP y/o EVOP/HCP. Los resultados encontrados muestran variación en relación en la sensibilidad y especificidad reportando valores de sensibilidad entre el 74% y 100% y de especificidad entre 58.8% y 87%.



Los estudios que evaluaron la utilización de TACAR mostraron que la presencia de líneas septales, opacidades en vidrio esmerilado y agrandamiento de nódulos linfoides presentados en el TACAR pueden jugar un rol predominante para el diagnóstico de HCP/EVOP, y la combinación de dos estos signos pueden sugerir una alta probabilidad para el diagnóstico de esta enfermedad. Otros hallazgos como el derrame pleural y pericárdico presentaron alta variabilidad entre estudios.

Específicamente en los parámetros de función pulmonar, DLCO/VA <55%, mostró una sensibilidad de 79.1 % (IC 95% 59.53 - 90.76) y especificidad de 79.1% (IC 95% 59.53 - 90.76) para el diagnóstico EVOP en la evaluación de 1 de los estudios. Por otra parte, nuevas técnicas propuestas en uno de los estudios como la utilización de macrófagos cargados de hemosiderina en el esputo de los pacientes que padecen EVOP con una puntuación Golde scoring system > 200 presentaron una sensibilidad del 100% (IC 95%: 60.9- 100) y especificidad del 97% (IC 95%: 83.3-99.4).

No se encontraron resultados de estudio de precisión diagnóstica o con datos disponibles que permitiera estimar las características operativas (sensibilidad y especificidad) para las pruebas de electrocardiograma, ecocardiograma transtorácico, cateterismo cardiaco derecho, lavado broncoalveolar y de pruebas de genéticas para el diagnóstico específico de EVOP / PCH y en comparación con el estándar de oro (Biopsia pulmonar).

Dada la existencia de heterogeneidad clínica y metodológica entre los estudios y manifiesta mediante la heterogeneidad estadística documentada, no se consideró apropiado sintetizar la información mediante un estimador puntual para las diferentes pruebas encontradas en esta revisión.

Conclusión

El diagnóstico de la HCP/EVOP sigue siendo un desafío en la práctica clínica; como consecuencia de su baja incidencia actualmente no se provee de la suficiente información que valide la certeza de las diferentes pruebas diagnósticas de uso rutinario en el entorno clínico. Además, la baja de calidad por limitaciones en el riesgo de sesgo y posible imprecisión de los resultados de los estudios incluidos en la evidencia encontrada no es suficiente para demostrar la validez de las pruebas evaluadas en esta revisión.

Como consecuencia de la baja calidad y la poca evidencia encontrada con relación al rendimiento de las diferentes pruebas diagnósticas para la identificación de HCP/EVOP, los resultados no aportan la suficiente certeza en cuanto a la precisión de estas tecnologías; no obstante, se recomienda que el diagnóstico debe ser dirigido hacia una combinación de diferentes factores como manifestaciones clínicas, exploración física, pruebas de función pulmonar y hallazgos encontrados en el TACAR.

Nuevas tecnologías como el uso de macrófagos cargados con hemosiderina, así como el descubrimiento de la presencia de una mutación bialélica EIF2AK4 en casos hereditarios, pueden ser potencialmente útiles como ayudas diagnósticas, sin embargo, se requieren más estudios de mejor calidad que permitan validar la consistencia de los resultados.

La combinación de estas pruebas (manifestaciones clínicas, exploración física, pruebas de función pulmonar y hallazgos encontrados en el TACAR) en pacientes donde se ha descartado otras enfermedades del grupo 1 de la clasificación clínica actualizada de la hipertensión pulmonar aumentan la confianza en el diagnóstico disminuyendo así el riesgo causado por un estudio de histopatología pulmonar.

REVISIÓN SISTEMÁTICA DE APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA PARA ENFERMEDADES HUERFANAS: HEMANGIOMATOSIS CAPILAR PULMONAR



1. Alcance

Realizar una revisión sistemática de exactitud diagnóstica de las pruebas o vías diagnósticas para hemangiomatosis capilar pulmonar, con el fin de proponer la prueba, o vía diagnóstica con mayor utilidad clínica.

1.1. Introducción

Las enfermedades huérfanas son aquellas crónicamente debilitantes, graves, que amenazan la vida con una prevalencia menor de 1 por cada 5.000 personas, comprenden, las enfermedades raras, las ultra-huérfanas y olvidadas. Las enfermedades olvidadas son propias de los países en desarrollo y afectan ordinariamente a la población más pobre y no cuentan con tratamientos eficaces o adecuados accesibles a la población afectada (1).

Debido a su baja prevalencia e incidencia, estas patologías huérfanas ofrecen una serie de retos únicos en la práctica clínica para llegar a su diagnóstico y confirmación. Su baja prevalencia se traduce en un bajo conocimiento de estas en múltiples escenarios de atención en salud, adicionalmente la misma situación hace que haya frecuentemente dudas en los clínicos sobre cuál es el camino de apoyo diagnóstico más adecuado(2).

El proceso diagnóstico corresponde a una actividad multidimensional que lleva como fin último a la categorización de los sujetos como enfermos o no de determinada patología. Los medios diagnósticos son un eslabón en este proceso clínico y conllevan la posibilidad idealmente de confirmar o descartar un diagnóstico(3).

El diagnóstico en las enfermedades raras y huérfanas lleva el reto adicional que, por su baja prevalencia, la aplicación de pruebas con alta precisión no necesariamente lleva a una certeza diagnóstica, y puede llevar a la aplicación de múltiples medios diagnósticos en la búsqueda de estas, sin que haya una garantía que su utilización apropiada(4).

Este informe pretende realizar una aproximación diagnóstica de la Hemangiomatosis capilar pulmonar, con el fin de brindar a los clínicos herramientas prácticas basadas en la mejor evidencia disponible, para realizar un adecuado diagnóstico.

1.2. Objetivos

Realizar una revisión sistemática de exactitud diagnóstica, que permita determinar la prueba o la vía diagnóstica con mejor rendimiento para el diagnóstico de la enfermedad huérfana: Hemangiomatosis capilar pulmonar

Objetivos secundarios

Determinar el rendimiento diagnóstico de cada una de las pruebas o vías diagnósticas (electrocardiograma, ecocardiograma transtorácico, radiografía de tórax, Tomografía Axial Computarizada de Alta Resolución (TACAR), pruebas de función respiratoria y de capacidad funcional, cateterismo cardíaco derecho, lavado broncoalveolar) para la determinación enfermedad huérfana: Hemangiomatosis capilar pulmonar



1.3. Preguntas de investigación

- ¿Cuál(es) es(son) la(s) prueba(s) o vía(s) con mayor utilidad clínica para el diagnóstico de Hemangiomatosis capilar pulmonar?
- ¿Cuál es el rendimiento operativo medido con sensibilidad y especificidad del electrocardiograma, ecocardiograma transtorácico, radiografía de tórax, la Tomografía Axial Computarizada de Alta Resolución (TACAR), las pruebas de función respiratoria y de capacidad funcional, cateterismo cardiaco derecho, lavado broncoalveolar frente a histología para el diagnóstico de Hemangiomatosis capilar pulmonar?

2. Descripción de la condición y pruebas índice

2.1. Descripción de la condición: Hemangiomatosis Capilar Pulmonar (HCP):

La Hemangiomatosis Capilar Pulmonar (HCP) es una causa rara de hipertensión pulmonar que forma una designación especial (subgrupo 1) dentro del grupo 1 de hipertensión pulmonar en la última clasificación del Simposio Mundial sobre Hipertensión Pulmonar (5). Menos de 100 casos de HCP han sido reportados desde que fue descrita por primera vez en 1978 (6,7). Dada que la enfermedad hace parte del grupo de enfermedades huérfanas; en Colombia todavía no existe un registro confirmado de los casos en el país.

Aunque la HCP se clasifica como perteneciente al grupo 1 de hipertensión pulmonar (HP), se le ha dado una designación de subgrupo especial de grupo 1 bajo la entidad unificada de Enfermedad Venoclusiva Pulmonar (EVOP)/HCP (8). Anteriormente algunos lo consideraban como entidades diferentes, la evidencia actual apoya el concepto de que la EVOP y PCH son, de hecho, diversas expresiones del mismo trastorno. De hecho, los estudios clínico-patológicos indican una marcada superposición en los hallazgos histológicos de EVOP y HCP (8).

Se estima que la incidencia anual de EVOP y/o HCP es de 1/5-10 millones, sin embargo, es probable que esté subestimada. Se cree que EVOP y/o HCP representan hasta un 5 a 10% de los pacientes diagnosticados inicialmente con IHAP (9). La EVOP y HCP se clasifican como un subgrupo de Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP), ya que comparten similitudes hemodinámicas diagnósticas con HAP (10).

La HCP no tiene predilección sexual; la edad de presentación es variable, desde la infancia hasta los 71 años (6). Desafortunadamente, el diagnóstico de HCP generalmente no se realiza hasta que se realiza una autopsia o posterior a una cirugía de trasplante pulmonar (11).



La familiaridad con esta entidad es crucial ya que las terapias convencionales, como los vasodilatadores utilizados para tratar la hipertensión pulmonar, están contraindicadas en la HCP y en realidad pueden exacerbar la enfermedad. Es importante reconocer la Hemangiomatosis capilar pulmonar porque se ha informado que la terapia con prostaciclina, un pilar en el tratamiento de la hipertensión pulmonar, causa dificultad respiratoria repentina y muerte en estos pacientes (6,11).

El pronóstico general sigue siendo malo, siendo el trasplante de pulmón el único tratamiento definitivo (11). Se ha informado que la supervivencia media desde el inicio del síntoma inicial es de aproximadamente 3 años (7).

2.1.1. Descripción de las características clínicas de la enfermedad

La presentación clínica es inespecífica y es difícil de diferenciar de la HAP, con la que comparte numerosas similitudes diagnosticas; incluye manifestaciones como disnea, tos, dolor torácico, síncope y fatiga (6). Los síntomas que se han sugerido que son más específicos para la HCP incluyen la hemoptisis, que se cree que es el resultado de una hemorragia en los espacios alveolares desde las frágiles paredes capilares (6).

La auscultación cardíaca también presenta signos similares de HP como son el desdoblamiento y reforzamiento del segundo tono, soplo de insuficiencia tricúspide y en ocasiones tercer tono del ventrículo derecho. A nivel respiratorio pueden existir crepitantes pulmonares en aquellos pacientes que presenten infiltrados pulmonares (5).

La HCP clínica y radiográficamente es indistinguible de la EVOP, lo que hace que el diagnóstico microscópico con un muestreo adecuado sea esencial como único medio confiable de diagnóstico (6).

2.1.2. Descripción de las características paraclínicas presentes en la condición de salud.

Histología: se caracteriza microscópicamente por una proliferación anormal de microvasos de paredes delgadas que expanden el tabique alveolar y abarcan haces broncovasculares (11). Las células endoteliales que comprenden estas lesiones son citológicamente blandas y no muestran actividad mitótica (6).

Electrocardiograma: las alteraciones son inespecíficas y suelen mostrar signos de HP como desviación del eje a la derecha, crecimiento auricular derecho, signos de hipertrofia y sobre carga de ventrículo derecho (5).



Ecocardiograma transtorácico: es la herramienta de diagnóstico no invasiva de elección en la valoración inicial de todo paciente con sospecha de HP, aunque no existen parámetros ecocardiográficos que permitan distinguir la HCP de otras formas de HAP. Sin embargo, sí permite descartar causa izquierda de la HTP y aporta información pronóstica (función de ventrículo derecho (VD), derrame pericárdico) (5).

Radiografía: ofrece muy poca información diagnóstica, los hallazgos incluyen dilataciones de cavidades derechas y aumento de los troncos pulmonares (5).

Recientemente, algunos informes de EVOP / HCP han demostrado que las imágenes de **Tomografía de Tórax de Alta Resolución (TACAR), las Pruebas de Función Pulmonar (PFP) y el Lavado Bronco Alveolar (LBA)** pueden ser modalidades útiles para los exámenes de diagnóstico no invasivos (7):

1. Los hallazgos característicos de EVOP / HCP en TACAR son opacidades centrilobulares de vidrio esmerilado, líneas septales y agrandamiento de los ganglios linfáticos mediastínicos (7).
2. Las PFP, incluido el volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV1) y la relación FEV1 / capacidad vital forzada (FVC), son normales, pero la capacidad de difusión del pulmón para el monóxido de carbono (DLCO) se reduce notablemente (7).
3. La broncoscopia generalmente no se realiza, pero LBA puede revelar macrófagos cargados de hemosiderina en EVOP. Sin embargo, aunque ocasionalmente se informan los hallazgos clínicos de "EVOP" o "EVOP combinado y HCP ", los informes previos de características clínicas que se centran en HCP son muy limitados. Por lo tanto, las características de estos exámenes no invasivos en la HCP siguen siendo inciertas (7).

El cateterismo cardiaco derecho confirma la hipertensión pulmonar y muestra un patrón de HP precapilar con presión en cuña de la arteria pulmonar normal (9). Las mutaciones en el gen EIF2AK4 podrían funcionar como ayuda diagnóstica en las formas hereditarias de la enfermedad (9).

2.2. Descripción del síndrome clínico

2.2.1. Hipertensión pulmonar (HP):



La hipertensión pulmonar (HP) es una enfermedad caracterizada por la presión arterial pulmonar elevada (presión arterial pulmonar media ≥ 25 Hg en reposo, con una resistencia vascular pulmonar ≥ 3 unidades Wood) (12,13).

La HP afecta a personas de todas las edades, razas y géneros. Sin embargo, debido a la amplia clasificación y las múltiples etiologías, la obtención de estimaciones precisas de la prevalencia de HP y sus diferentes formas, incluida la HAP, es variable y no consistente (14).

El consenso de 1998 de especialistas convocados por La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha clasificado la HP según la etiología, la presencia de hallazgos histopatológicos y perfiles hemodinámicos en cinco grupos (10,15):

- **Grupo 1:** hipertensión arterial pulmonar (**HAP**) - (**EVOP/HCP es un subgrupo de este tipo de HAP**):
 - 1.1 HAP idiopática
 - 1.2 HAP heredable
 - 1.3 HAP inducida por fármacos y toxinas
 - 1.4 HAP asociada con:
 - 1.4.1 Enfermedad del tejido conectivo
 - 1.4.2 infección por VIH
 - 1.4.3 Hipertensión portopulmonar
 - 1.4.4 Enfermedad cardíaca congénita
 - 1.4.5 Esquistosomiasis
 - 1.5 HAP respondedores a largo plazo a los bloqueadores de los canales de calcio
 - **1.6 HAP con características manifiestas de afectación venosa/capilar (EVOP/HCP)**
 - 1.7 PH persistente del síndrome del recién nacido
- **Grupo 2:** HP debido a enfermedad cardíaca izquierda
- **Grupo 3:** HP debido a enfermedad pulmonar crónica y / o hipoxemia
- **Grupo 4:** hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC)
- **Grupo 5:** HP debido a mecanismos multifactoriales poco claros

HAP se refiere exclusivamente al grupo 1. Mientras que, la HP se refiere a cualquiera de los HP del grupo 2 al grupo 5, y también se usa cuando se refiere a los cinco grupos colectivamente (10).



2.2.1.1. Grupo 1 de la clasificación para HP: Hipertensión arterial pulmonar (HAP)

La HAP es un síndrome basado en diversas etiologías y patogénesis, que puede conducir a insuficiencia cardíaca derecha y muerte. La HAP se caracteriza por la remodelación vascular pulmonar excesiva, la obstrucción arterial pulmonar y la Resistencia Vascular Pulmonar (RVP) elevada, lo que resulta en un marcado aumento en la poscarga del Ventrículo Derecho (VD). Finalmente, el VD no puede hacer frente al aumento de la carga y se desarrolla insuficiencia cardíaca (16).

El diagnóstico de HAP se basa en criterios hemodinámicos (presión media de la arteria pulmonar ≥ 25 mmHg, presión de enclavamiento capilar pulmonar ≤ 15 mmHg, y resistencia vascular pulmonar > 3 unidades Wood) (13).

Las manifestaciones clínicas derivan de la disfunción del ventrículo derecho. La disnea de esfuerzo es la más precoz (85% de los pacientes). En cuanto a las exploraciones complementarias, el *electrocardiograma* suele mostrar desviación del eje hacia la derecha ($> 90^\circ$) y signos de crecimiento auricular y ventricular derecho en estadios avanzados. Sin embargo, carece de suficiente sensibilidad (Se) (55%) y especificidad (Esp) (70%) como técnica de cribado (17). La *radiografía de tórax* suele ser anormal en $> 90\%$ de los pacientes en el momento del diagnóstico (18).

La HAP en sí misma se considera una enfermedad rara con una prevalencia entre 15 y 50 sujetos por millón de habitantes (19). En Colombia, la prevalencia de HAP en paciente mayor de 18 años evaluada en una revisión sistemática en 2019 estimó un valor agrupado de 24% (IC 95% 19-29%) (18), a nivel global previas evaluaciones sistemáticas han reportado estimaciones en adultos ≥ 20 años de 31,1% (IC 95% 30.0%-32.2%) (20).

2.2.1.2. Descripción sumaria de los diagnósticos alternativos

2.2.1.2.1. Hipertensión Arterial Pulmonar idiopática (HAPI)

Es una enfermedad poco frecuente, con una incidencia estimada de 1 a 2 casos por millón de persona (21). HAPI ocurre con mayor frecuencia en mujeres jóvenes y de mediana edad y sigue un curso natural pobre con una supervivencia media de 2 a 3 años desde el inicio de los síntomas (22).



La escasez de pacientes con HAPI y la probabilidad de que diversas causas pueden producir síndromes clínicos similares han complicado la descripción de la historia natural de la enfermedad (21).

Es una patología aislada de pequeños vasos que comprende vasoconstricción, remodelación y trombosis de pequeñas arterias pulmonares. Sin embargo, existe evidencia de que HAPI no respeta los límites anatómicos y podría extenderse a vasos grandes como los trombos centrales grandes (22).

HAPI tiene tres patrones patológicos distintos: **1)** La lesión plexiforme, aunque limitada a aproximadamente el 15% de pacientes con HAP, es un sello patológico de HAPI, ya que ocurre con poca frecuencia en otros tipos de enfermedades. Las lesiones plexiformes surgen de la proliferación monoclonal de células endoteliales; migración y proliferación de células musculares lisas; y la acumulación de células inflamatorias y progenitoras circulantes (23). **2)** La arteriopatía trombótica la cual afecta al 50% de los pacientes y se caracteriza por fibrosis intimal excéntrica y evidencia de trombosis in situ recanalizada. y **3)** la enfermedad venooclusiva afecta a <10% de los pacientes con HAPI y se caracteriza por la proliferación intimal y la fibrosis de las venas y vénulas intrapulmonares [4].

Aunque hay varias categorías de razones para que los pacientes desarrollen HAP, ante la ausencia de factores de riesgo demostrables, se tiende a clasificar o etiquetar como HAPI (21).

2.2.1.2.2. Hipertensión Arterial Pulmonar Heredable (HAPH)

La clasificación de HAPH incluye HAP familiar (HAP que ocurre en dos o más miembros de la familia) y HAP simplex (es decir, una sola ocurrencia en una familia) cuando se ha identificado una variante patógena (24). La HAP más heredable (75%) es causada por una variante patógena en BMPR2; variantes patogénicas en otros genes (es decir, ACVRL1, KCNK3, CAV1, SMAD9, BMPR1B) son considerablemente menos comunes (1% -3%) (24). La HAPH tiene síntomas, signos e histología idénticos a los de la HAP de causa desconocida. El tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico puede ser más corto en individuos con HAP familiar, posiblemente debido a la conciencia familiar de la enfermedad. Tres estudios retrospectivos sugieren que las personas con HAP que tienen una variante patogénica BMPR2 exhiben una enfermedad más grave (24).

2.2.1.2.3. HAP inducida por fármacos y toxinas

La HAP inducida por fármacos y toxinas comparte las vías de señalización y hallazgos histológicos muy similares a la HAP con una remodelación de las arterias pulmonares (25)



es una enfermedad aún más infrecuente que la HAP, de acuerdo con el registro de REVEAL en donde solo representaba el 10% de los casos (26).

Existen múltiples clases de medicamentos asociados con el desarrollo de HAP. El mecanismo exacto no está claro, pero la interacción y la captación de múltiples fármacos aumenta la proliferación de las células del músculo liso de la arteria pulmonar (PASMC) y causa vasoconstricción pulmonar que puede promover la remodelación de las arterias pulmonares (25). La serotonina (5-HT) es un vasoconstrictor y potente mitógeno para las células pulmonares del músculo liso y el efecto depende de la actividad del transportador (5-HTT) y los receptores siendo el más importante el 5-HT1B (27).

En el sexto simposio mundial sobre HAP (NICE 2018) se propuso una clasificación de los medicamentos asociados en dos categorías los que tenían una “asociación definitiva” los cuales se evidenciaron con ensayos clínicos controlados y multicéntricos, los que presentaban una “asociación posible” sugeridos por casos de series (27).

Definitivo: Aminorex (anorexígenos), Fenfluramina, Dexfenfluramina, Benfluorex, Metanfetaminas, Dasatinib, Aceite de colza tóxico (27).

Posible: Cocaína, Fenilpropanolamina, L-Triptófano, Hierba de San Juan, Anfetaminas, Interferón- α y - β , Agentes alquilantes, Bosutinib, Agentes antivirales de acción directa contra el VHC, Leflunomida, Indirrubina (hierba china Qing-Dai) (27).

2.2.1.2.4. HAP asociada con:

La HAP “asociada” representa un subgrupo clínico relevante cuando hay una relación estadísticamente significativa en presencia de una condición predisponente. Debido a que el riesgo absoluto de los “factores de riesgo” conocidos para la HAP es en general bajo, la susceptibilidad individual o la predisposición genética desempeñen un rol preponderante (28):

2.2.1.2.4.1. Enfermedad del tejido conectivo: la HAP asociada a Enfermedades del Tejido Conectivo (ETC) está bien establecida sólo para la Esclerosis Sistémica (ES). La ecocardiografía como método de detección y el cateterismo cardíaco derecho son los métodos diagnósticos utilizados para la confirmación, se estima una prevalencia entre el 7% y el 12% de HAP asociada a ES, y pronóstico notablemente peor que el de los pacientes con HAPI (28).

2.2.1.2.4.2. Infección por VIH: HAP es una complicación rara, pero bien establecida, de la infección por el VIH. La prevalencia actual evaluada



recientemente es de 1:1200 individuos. Las características clínicas e histológicas de la Infección por VIH son similares a las observadas en HAPI (29).

2.2.1.2.4.3. Hipertensión portopulmonar: el desarrollo de HAP asociada con presión elevada en la circulación portal se conoce como hipertensión portopulmonar; el cateterismo derecho es absolutamente necesario para el diagnóstico definitivo (30). Los cambios patológicos en las arterias pequeñas parecen ser idénticas a las observadas en HAPI. El pronóstico a largo plazo se relaciona con la presencia y la gravedad de la cirrosis y de la función cardíaca (28).

2.2.1.2.4.4. Enfermedad cardíaca congénita: es frecuente en pacientes adultos con cardiopatía congénita, incluso posterior a que el defecto cardíaco haya sido corregido con éxito; los cambios histopatológicos y patológicos observados en pacientes con HAP asociada a enfermedad cardíaca, como la disfunción endotelial de las arteriolas pulmonares, son similares a los observados en las formas idiopáticas o asociadas de HAP. La prevalencia ha sido estimada entre 1,6 y 12,5 casos por millón de adultos (28,31).

2.2.1.2.4.5. Esquistosomiasis: la HP asociada con esquistosomiasis puede tener una presentación clínica similar a HAPI, hasta con desarrollo de lesiones plexiformes en la histología (28). El mecanismo de HAP en los pacientes con esquistosomiasis probablemente sea multifactorial. Puede incluir hipertensión pulmonar primaria y la inflamación vascular local con formación de granulomas intra y extravasculares como resultado de la impactación de huevos de *schistosoma* (28,32).

2.2.1.2.5. HAP respondedores a largo plazo a los bloqueadores de los canales de calcio

Corresponde a una población de pacientes con HAP que muestra una respuesta aguda a los vasodilatadores pulmonares (generalmente bloqueadores de los canales de calcio; se estima una frecuencia entre el 5 al 10%; Los datos limitados sugieren que el reclutamiento del flujo pulmonar desde los microvasos precapilares a los microvasos capilares distales es diferente entre respondedores y no respondedores a vasodilatadores (33) .

2.2.1.2.6. HAP persistente del síndrome del recién nacido (HPPRN)



Es una afección potencialmente mortal caracterizada por una falla de la RVP durante la transición a la vida extrauterina (34); en el útero, la tensión de oxígeno es baja y la resistencia vascular pulmonar es mayor que la resistencia vascular sistémica (35). En algunos recién nacidos, la resistencia vascular pulmonar permanece elevada después del nacimiento, lo que resulta en derivación de la sangre fuera de los pulmones e hipoxemia central severa (35). La HPPRN ocurre principalmente en recién nacidos prematuros a término o tardíos ≥ 34 semanas de gestación. La prevalencia de HPPRN se ha estimado en 1.9 por 1000 nacidos vivos (36).

El diagnóstico de HPPRN debe ser considerado en cualquier recién nacido, principalmente en nacidos a término, con cianosis severa, y se confirma mediante ecocardiografía (37).

2.2.2. Descripción de tecnologías diagnósticas usadas previamente en la ruta diagnóstica para llegar a considerar la enfermedad.

Los pacientes con HCP suelen presentar síntomas inespecíficos de disnea progresiva y fatiga. También pueden presentar tos crónica, dolor torácico, síncope, dedos en palillo de tambor, fenómeno de Raynaud, hemoptisis y derrame pleural hemorrágico. Estos dos últimos, cuando están presentes, deberían levantar sospechas sobre la posibilidad de HCP. A medida que la enfermedad progresa, la insuficiencia cardíaca derecha, así como sus síntomas asociados son más evidentes.

Ogawa *et al.*, 2018 formularon un puntaje de predicción clínica para identificar pacientes con EVOP/ PCH (38). Los datos clínicos se obtuvieron al inicio del estudio y se compararon entre 19 pacientes con EVOP / HCP y 55 pacientes con HAP idiopática / hereditaria y encontraron que:

- 1) *Los pacientes con EVOP/HCP tenían antecedentes de tabaquismo y eran predominantemente hombres (38).*
- 2) *La distancia de caminata de seis minutos fue significativamente menor y la desaturación de oxígeno fue severa durante la caminata (38).*
- 3) *La capacidad de difusión del monóxido de carbono fue significativamente baja.*
- 4) *Los hallazgos radiológicos incluyeron la opacidad del vidrio esmerilado en la tomografía computarizada (TC) de alta resolución del tórax en todos los pacientes con EVOP / HCP, y líneas septales engrosadas en el 90% de los pacientes (38).*
- 5) *La gammagrafía de perfusión pulmonar mostró defectos en > 70% de los pacientes.*
- 6) *El edema pulmonar después del inicio de la terapia de vasodilatación se observó con frecuencia en pacientes con EVOP / HCP.*



- 2) En base a estos resultados, se identificaron 9 características clínicas importantes y se diseñó un nuevo sistema de puntuación para diagnosticar clínicamente EVOP / HCP:

Característica clínica	Puntaje
1. Sexo masculino	1
2. Historia de fumar	1
3. Distancia de caminata de 6 minutos <285 m	1
4. Saturación de oxígeno (SpO2) menor <92% durante la prueba de caminata	1
5. Capacidad de difusión de monóxido de carbono % (DLco) <34%	1
6. Opacidad de vidrio esmerilado - En TC de alta resolución	1
7. Engrosamiento de los tabiques interlobulares - En TC de alta resolución	1
8. Defectos en la exploración pulmonar por perfusión	1
9. Edema pulmonar debido a vasodilatadores.	2

La puntuación de 5 puntos obtuvo una sensibilidad del **95%** y una especificidad del **98%** para predecir EVOP / HCP (área bajo la curva: 0,991; IC del 95%: 0,976-1,000) (38). Sin embargo, no fue preespecificado la sensibilidad y especificidad diagnóstica para cada uno de los niveles de puntaje.

2.3. Prueba (s) índice

A continuación, se describen signos derivados de un conjunto de pruebas que pueden definir un posible patrón característico de HCP y una posible diferenciación con los resultados de HAP:

2.3.1. Descripción de las tecnologías diagnósticas a evaluar en la revisión

Tecnología diagnóstica en el marco del síndrome clínico:

Pruebas clínicas para confirmar la HAP y diferenciar de otras formas de HP (Austin, ED; 2014, (24))

Tecnología diagnóstica	Descripción
Electrocardiografía (ECG)	Puede revelar cambios sugestivos de hipertrofia o distensión auricular derecha o ventricular derecha. En individuos con HP asociada con causas cardíacas (Grupo 2 HP), el ECG puede revelar cambios adicionales.
Pruebas de función pulmonar	Pueden mostrar una restricción leve o ser normales. En individuos con HP asociada a enfermedades pulmonares parenquimatosas (HP del Grupo 3), las pruebas de función pulmonar pueden revelar evidencia de trastornos obstructivos y / o restrictivos.



Radiografía de tórax	Muestra parénquima normal y puede mostrar cardiomegalia. En aquellos con HP asociada con la enfermedad pulmonar parenquimatosa (HP del Grupo 3), la radiografía de tórax puede revelar cambios de otras enfermedades pulmonares.
La exploración pulmonar por perfusión	Muestra una distribución normal o está moteada, o puede revelar defectos de perfusión segmentarios o más grandes que indican embolia pulmonar (Grupo 4).
TC de tórax	Muestra parénquima pulmonar normal. En individuos con HP asociada a enfermedad pulmonar parenquimatosa (HP del Grupo 3), las imágenes de alta resolución pueden mostrar cambios de enfermedades pulmonares intersticiales o enfisema. La angiografía por TC ha mejorado enormemente y no es invasiva; por lo tanto, puede ser útil en la evaluación de la mayoría de las personas con HP. Las características angiográficas de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) (Grupo 4 HP) incluyen deformidades de bolsa y redes intravasculares, que son claramente diferentes de los defectos de llenado intraluminal del trombo, como se observa en la embolia pulmonar aguda.
La ecocardiografía	Un procedimiento no invasivo, a veces puede proporcionar estimaciones de la presión de la arteria pulmonar sistólica y / o revelar cambios en el ventrículo o la aurícula derechos. La ecocardiografía también se utiliza para detectar la enfermedad valvular o ventricular izquierda (VI) como una causa alternativa de HP (HP del grupo 2).
El cateterismo cardíaco	Se utiliza para confirmar el diagnóstico de HAP midiendo directamente las presiones de la arteria pulmonar y excluyendo otras anomalías cardíacas. Debido a que el aumento de la presión de cuña resultante de la disfunción diastólica del VI (HP del Grupo 2) puede ser una causa clínicamente críptica de HP que requiere diferentes tratamientos, se recomienda el cateterismo para todas las personas con sospecha de HP. La prueba de desafío con vasodilatadores (es decir, óxido nítrico inhalado) o la carga de líquidos, o ambos, durante el cateterismo es importante para evaluar las respuestas fisiológicas para guiar la terapia adecuada.

Descripción tecnología diagnóstica en el marco de la enfermedad huérfana: Hemangiomatosis capilar pulmonar

Pruebas clínicas y posible patrón característico de HCP (Ortiz-Bautista, C; 2016 (5), Carmona S; 2013 (39)

Tecnología	Características
Electrocardiograma	Las alteraciones son inespecíficas y suelen mostrar signos de HP como desviación del eje a la derecha, crecimiento auricular derecho, signos de hipertrofia y sobre carga de ventrículo derecho.
Ecocardiograma transtorácico	Es la herramienta de diagnóstico no invasiva de elección en la valoración inicial de todo paciente con sospecha de HP, aunque no existen parámetros ecocardiográficos que permitan distinguir la HCP de otras formas de HAP. Sin embargo, sí permite descartar causa izquierda de la HTP y aporta información pronóstica (función de VD, derrame pericárdico).
Radiografía de tórax	Ofrece muy poca información diagnóstica, los hallazgos incluyen dilataciones de cavidades derechas y aumento de los troncos pulmonares. También puede mostrar signos similares a HAP como prominencia del corazón en el lado derecho



	y áreas de opacidad reticulonodular o micronodular difusas o bibasilares; se puede informar linfadenopatía mediastínica (Anexo 9).
Tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR)	En la actualidad es la herramienta diagnóstica no invasiva de elección, entre los signos radiográficos descritos destacan la presencia de adenopatías mediastínicas, engrosamiento de los septos lobulillares e infiltrados con patrón en vidrio deslustrado centrolobulillar. Esporádicamente también se observa engrosamiento septal, linfadenopatía, derrame pleural, el agrandamiento de las cavidades derechas del corazón y el derrame pericárdico (Anexo 9).
Pruebas de función respiratoria y de capacidad funcional	Habitualmente la espirometría y los volúmenes pulmonares están preservados. Sin embargo, se ha descrito que los pacientes con HCP presentan una reducción de la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) con valores habitualmente inferiores al 50% del valor predicho. Este parámetro es importante puesto que permite diferenciar la HCP de la HAP, ya que en esta última la DLCO está relativamente conservada
Cateterismo cardiaco derecho	Confirma la hipertensión pulmonar y muestra un patrón de HP precapilar con presión en cuña de la arteria pulmonar normal.
Lavado broncoalveolar	Puede revelar macrófagos cargados de hemosiderina; necesaria solo si el paciente presenta hemoptisis. Se ha descrito la utilidad de la broncoscopia y lavado bronquioloalveolar en el estudio diagnóstico de la HCP al detectar hemorragia alveolar oculta.

2.4. Estándar de referencia

La histología es considerada como el método de elección para el diagnóstico definitivo, aunque la biopsia pulmonar conlleva un elevado riesgo de morbilidad (9). En el momento del trasplante revela la oclusión de pequeñas arterias pulmonares y, en algunos casos, lesiones plexiformes, pero por lo demás es normal. Varias características fisiopatológicas pueden contribuir a la oclusión de la arteria pulmonar pequeña proliferación de la íntima y los medios de la pared del vaso, vasoespasmo y micro trombosis (24). La biopsia pulmonar no se recomienda para individuos en quienes las otras pruebas anteriores son compatibles con HAP, pero en raras ocasiones la histopatología pulmonar revela otras condiciones (24).

3. Metodología

3.1. Pregunta de investigación en formato PICO

Población:	Sujetos de cualquier rango de edad con signos y síntomas de HAP inespecíficos como disnea progresiva, fatiga, tos crónica, dolor torácico, síncope, dedos en palillo de tambor, fenómeno de Raynaud, hemoptisis y derrame pleural hemorrágico
Intervención	Electrocardiograma, ecocardiograma transtorácico, radiografía de tórax, tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR),



	pruebas de función respiratoria y de capacidad funcional, cateterismo cardiaco derecho, lavado broncoalveolar, pruebas moleculares de mutaciones en el gen <i>EIF2AK4</i>
Comparador	Histología a través de biopsia pulmonar
Desenlaces	Resultados de rendimiento diagnóstico: Sensibilidad, especificidad, valores predictivos, exactitud global y razones de verosimilitud

3.2. Criterios de elegibilidad

Tipos de estudios

Fueron incluidos estudios publicados en cualquier idioma, que reportaron información sobre las pruebas diagnósticas en las condiciones de interés. Se priorizaron estudios que cumplieron con las siguientes características:

Estudios de cohorte prospectivos o retrospectivos y estudios transversales que evaluaron la prueba de índice contra el estándar de referencia, con suficientes detalles para construir una tabla de 2 x 2 y calcular los valores de sensibilidad y especificidad específicos del estudio.

Tanto la aplicación de la prueba índice y el estándar de referencia se realizaron en el mismo paciente.

El número absoluto de resultados verdaderos positivos, falsos positivos, falsos negativos y verdaderos negativos está disponible o puede derivarse de los datos informados en el estudio.

Necesidad de evaluación amplia de tecnologías diagnósticas en enfermedades huérfanas.

La presente revisión sistemática sobre enfermedades huérfanas requirió un abordaje amplio y la posibilidad de evaluar múltiples tecnologías diagnósticas. Debido a la baja frecuencia de estas enfermedades, el abordaje diagnóstico generalmente ha estado sujeto a la evidencia de tecnologías usadas en otras enfermedades más prevalentes, que tienen una presentación clínica similar o se localizan en el mismo sistema orgánico.

Esto sucede principalmente porque en múltiples ocasiones las enfermedades huérfanas se localizan de manera inesperada al utilizar una tecnología diagnóstica empleada con el fin de detectar una enfermedad más común, o por haberse determinado la no existencia de los padecimientos más comunes. Este punto significa que la condición huérfana se le asigna una tecnología diagnóstica que se empleó con un fin diagnóstico diferente. Adicionalmente, una tecnología diagnóstica puede ser empleada por los clínicos por analogía con el abordaje que realizan en otro tipo de patologías, lo que conlleva la necesidad de asumir que una condición huérfana en realidad debe comportarse de manera similar a otra



condición a la que le realizamos la analogía. Desde el punto de vista teórico, esto conlleva la dificultad de adjudicar un fuerte peso conceptual a uno de los principios más débiles dentro de la asociación en salud y causalidad.

En consecuencia, limitar la exploración de tecnologías diagnósticas en enfermedades huérfanas, por definición raras, conlleva el riesgo de poner el peso diagnóstico en tecnologías que estaban siendo usadas para precisar la presencia de una condición diferente más frecuente pero no necesariamente similar, o en tecnologías diagnósticas usadas en otras situaciones y asumiendo una analogía que no tiene necesariamente un sustento teórico. El resultado de esto es que el abordaje diagnóstico limitado y usual puede estar representando alta frecuencia de uso del medio diagnóstico, pero no a las tecnologías más precisas o con mejor rendimiento diagnóstico. Por las razones antes expuestas la aproximación para evaluación sistemática de tecnologías diagnósticas en enfermedades de baja frecuencia debe ser amplio.

3.3. Búsqueda de información

Búsquedas electrónicas

Se identificaron los estudios elegibles mediante la búsqueda en las siguientes bases de datos electrónicas: MEDLINE, Embase y LILACS (Ver estrategias en **Anexo 1**)

Términos MeSH relacionados con la pruebas índice: Electrocardiography, ECG, EKG, Electrocardiogram, Electrocardiograms, Electrocardiograph, Electrocardiographs, Echocardiography, Transthoracic Echocardiography, Echocardiography, Transthoracic, Chest x-ray, Mass Chest X-Ray, Mass Chest X-Rays, High-resolution computed tomography, Respiratory Function Tests, Function Test, Respiratory, Function Tests, Respiratory, Catheterization, Catheterizations, Bronchoalveolar lavage, Bronchoalveolar Lavages Lavage, Bronchoalveolar

Términos MeSH relacionados con la condición objetivo: pulmonary capillary Hemangiomatosis, Hemangiomatosis, familial pulmonary capillary, pulmonary arterial hypertension, Arterial Hypertension, Pulmonary, Hypertension, Pulmonary Arterial, Pulmonary Veno-Occlusive Disease, Pulmonary Veno-Occlusive Diseases, Veno-Occlusive Diseases, Pulmonary, Veno-Occlusive Disease, Pulmonary.

Término MeSH relacionado con la descripción del paciente: Dyspnea, fatigue, Lassitude, chronic cough, chest pain, Chest Pains, Pain, Chest, Pains, Chest, Syncopes, Fainting, drumstick fingers, Raynaud Phenomenon, hemoptysis, Hemoptyses, hemorrhagic pleural effusion.

Se evitaron filtros de búsqueda metodológicos como la sensibilidad y especificidad o precisión en la estrategia de búsqueda, ya que el uso de estos filtros puede resultar en la



omisión de estudios relevantes y no reducir significativamente el número de documentos que deben evaluarse para su inclusión(40).

-Se adaptaron los términos MEDLINE MeSH en los términos correspondientes disponibles en el vocabulario Emtree para diseñar la estrategia de búsqueda de Embase (**Anexo 1**).

Término de Emtree relacionado con la prueba de índice: Electrocardiography, Echocardiography, thorax radiography, four dimensional computed tomography, lung function test, Catheterization, lung lavage.

Términos de Emtree relacionados con la condición de destino: pulmonary capillary Hemangiomatosis, pulmonary hypertension, Pulmonary Veno-Occlusive Disease

Término de Emtree relacionado con la descripción del paciente: Dyspnea, fatigue, Lassitude, chronic cough, thorax pain, Syncope, faintness, Raynaud Phenomenon, hemoptysis, hemoptisis.

La base de datos LILACS se utilizó como fuente esencial de estudios adicionales no indexados en otras bases de datos internacionales(41). LILACS indexa aproximadamente 896 revistas, principalmente de países de América Latina y el Caribe (<http://lilacs.bvsalud.org/en/>). También adaptamos el Términos de MEDLINE MeSH en los términos correspondientes disponibles en el vocabulario trilingüe y estructurado DeCS (<http://decs.bvs.br/l/homepagei.htm>) **Anexo 1**.

Términos de DeCS relacionados con la prueba de índice: Electrocardiography /Electrocardiografía, Radiografía / Radiography, Cateterismo / Catheterization.

Términos de DeCS relacionados con la condición objetivo: No DeCs para hemangiomatosis capilar pulmonar, Hipertensión Pulmonar, Hipertensión Arterial Pulmonar

Búsqueda en otros recursos y literatura gris

Se usó:

Get the diagnosis (<http://getthediagnosis.org/index.htm>),

HTA database (<https://database.inahta.org/>),

DARE (<https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/>),

Finalmente se complementó la búsqueda con Google académico (<https://scholar.google.com.co/>) y bases de datos de guías como NICE, SIGN, etc.

También identificaron todos los estudios relevantes incluidos en la revisión en PubMed y Scopus utilizando la función "artículos similares" o "documentos relacionados" para realizar una búsqueda adicional de estudios recientemente publicados(41)

3.4. Tamización, selección y extracción



Inicialmente, se combinaron los resultados de búsqueda en el software de gestión de referencias Mendeley® para eliminar registros duplicados. Después de eso, mediante la lectura de título y resumen 2 revisores independientes (LR y DD) realizaron la tamización de estudios con el uso del software Rayyan, en los desacuerdos estos se resolvieron por consenso entre los pares revisores. A partir del grupo de referencias preseleccionadas, se realizó la selección de estudios; para esto se recuperó el texto completo de los artículos potencialmente relevantes. Finalmente, se evaluó la relevancia de los estudios mediante lectura de texto completo.

Se diseñó un formulario de recopilación de datos para obtener cuidadosamente los datos de los estudios incluidos.

Se extrajeron los siguientes datos de cada estudio incluido:

- Autores y año de publicación
- Datos de contacto (especialmente direcciones de correo electrónico)
- Lugar de estudio (ciudad y país)
- Diseño del estudio
- Criterios de inclusión / exclusión
- Condición
- Prevalencia de la condición en el estudio
- Número total y características de los participantes (especialmente edad, sexo).
- Prueba índice
- Criterios de interpretación definidas en el estudio
- Número absoluto de resultados verdaderos positivos, falsos positivos, falsos negativos y verdaderos negativos
- valores de sensibilidad, especificidad, valores predictivos y razones de verosimilitud si son reportados
- Características y nivel de experiencia de los patólogos que interpretan los especímenes
- Conclusiones clave del estudio
- Otras de acuerdo con la condición de interés

Los datos fueron extraídos de forma independiente por dos revisores. Los desacuerdos se resolvieron a través de la discusión y consenso.

3.5. Evaluación de calidad

La herramienta QUADAS-2 se utilizó para evaluar la calidad metodológica de los estudios de pruebas diagnósticas incluidos en términos de riesgo de sesgo y preocupaciones sobre la aplicabilidad (Merlán 2011). Para los estudios descriptivos de la aproximación diagnóstica, se valoraron con la lista de chequeo del *Joanna Briggs Institute* (JBI) de acuerdo con el diseño del estudio.



3.6. Análisis estadístico y síntesis de datos.

La síntesis de información se realizó de forma cualitativa, realizando la descripción de las tecnologías diagnósticas propuestas. El formato de síntesis fue un meta resumen, que incluyó las características esenciales de la tecnología y formas de uso descritas por los autores.

Se realizó una síntesis cuantitativa, que incluyó las características de sensibilidad, especificidad, valores predictivos, exactitud global y razones de verosimilitud. En los casos que no fueron disponibles en su totalidad, pero se presentó la información mínima de verdaderos pos| IC 95%.

Utilizando el programa Meta-DiSc, se calcularon las características operativas para cada una de las pruebas encontradas para el diagnóstico HCP/EVOP. Los resultados de los estudios individuales y los estimadores de sensibilidad y especificidad con su respectivo intervalo de confianza del 95% al igual que para sus cocientes de probabilidad positivos y negativos junto con su respectivo Odd Ratio Diagnóstico (DOR) fueron evaluados con el ánimo de proporcionar una visión general de los diferentes estimadores puntuales de exactitud diagnóstica. Se evaluó la heterogeneidad de los estudios mediante la inspección visual de las gráficas de los estimadores puntuales, así como mediante la aplicación de pruebas estadísticas formales. Con el objeto de documentar potenciales diferencias entre los estudios, se utilizó el índice de inconsistencia (I2), la prueba de Chi2 y el estadístico tau cuadrado (t2) para evaluar la heterogeneidad entre estudios. Se consideró heterogeneidad sustancial la presencia de índice de inconsistencia (I2) mayor al 30%, un estadístico Tau2 mayor a cero o la presencia de valor de p menor a 0.10 en la prueba de Chi2.

4. Resultados

4.1. Resultados de la búsqueda, tamización y selección

Para la búsqueda principal se encontraron 1.003 estudios potencialmente relevantes para esta revisión de bases de datos electrónicas. De estos, 153 fueron excluidos después de eliminar duplicados; en consecuencia, 850 artículos fueron tamizados por título y por resumen; se incluyeron un total de 16 artículos para la evaluación en texto completo. De estos, 9 fueron excluidos posteriormente por diferentes razones (7,42–49) (por no cumplir con los criterios de inclusión propuestos o debido a su diseño metodológico) finalmente, fueron encontradas un total de 6 estudios primarios (38,50–54). En adición un estudio adicional fue encontrado e incluido mediante técnica de “bola de nieve” (55). En total 7 estudios fueron seleccionados para el análisis y síntesis de información (38,50–55); 5



estudios de pruebas diagnósticas (38,52–55) y 2 de series de caso (50,51). (**Anexo 2 y Anexo 3**)

4.2. Resultados calidad metodológica de los estudios incluidos

En general, al realizar la evaluación mediante QUADAS-2, todos los estudios tenían bajas preocupaciones de aplicabilidad en relación con la selección de pacientes, prueba índice y estándar de referencias. El estudio Lederer 2014 fue el único que presentó preocupaciones en la aplicabilidad del estándar de referencia porque la confirmación patología en pacientes con EVOP solamente se estableció para un único paciente (52).

De los 5 estudios evaluados mediante Quadas-2 todos tenían alguna probabilidad de riesgo de sesgo en alguno de los dominios. El principal riesgo de sesgo alto se presentó para el dominio de selección de pacientes, seguido de los dominios de flujo de pacientes y tiempos de evaluación entre pruebas.

En el dominio de selección de pacientes tres fueron calificados como de alto riesgo (52,54,55) y dos como poco claro (38,53); dos estudios se evaluaron como poco claro en relación al riesgo de sesgo en la prueba índice (38,53); con respecto al dominio de riesgo de sesgo en la prueba de referencia se consideraron como poco claro cuatro estudios (38,53–55). Tres estudios se evaluaron como de alto riesgo para el flujo y el tiempo entre pruebas (52–54) y uno como poco claros (38) **Anexo 4**.

En adición a los 2 estudios de series de casos incluidos para esta revisión sistemática (50,51); se realizó la valoración mediante la lista de verificación de JBI para la apreciación crítica de estudios de series de casos; la evaluación global fue de 6 puntos y 8 puntos respectivamente **Anexo 5**.

4.3. Síntesis de la evidencia

Los siete estudios incluidos para esta revisión fueron publicados entre 1986 y 2018; la condición de salud a diagnosticar en 5 artículos fue únicamente para EVOP (50,52–55); los 2 estudios adicionales presentaron la evaluación para HCP/ EVOP (38,51). Según el tipo de estudio únicamente fueron encontrados dos estudios de pruebas diagnósticas (38,52); tres de corte transversal (53–55) y 2 series de casos las cuales fueron incluidas ya que contaban con los suficientes datos para hacer la estimación de sus características operativas (50,51) **Anexo 6**.

En cuanto a las pruebas diagnósticas evaluadas la utilización de TACAR fue descrita en 5 de los estudios (38,50,53–55), en 2 estudios se reportó la utilización de Gammagrafía de perfusión pulmonar (38,51); la utilización de rayos X fue descrita únicamente en un solo estudio (51); así como pruebas de función pulmonar (54) y macrófagos cargados de



hemosiderina (52). Del total de estudios solo 2 reportaban los valores de sensibilidad o especificidad (52,55); los demás estudios suministraban los datos suficientes que posibilitaron el cálculo de estas características de rendimiento diagnóstico (**Anexo 7**).

Radiografía de tórax:

Rich 1986 a través de un estudio de serie de casos en pacientes con una edad promedio de 38 ± 14 años, que cumplieron con los criterios diagnósticos para hipertensión pulmonar primaria determinados por anamnesis, radiografía de tórax, gammagrafía pulmonar y cateterismo cardiaco derecho, todos con campos pulmonares en las radiografías de tórax que carecían de infiltrados intersticiales difusos que sugerirían un proceso pulmonar intersticial o restrictivo como causa de su hipertensión pulmonar, describió las características radiográficas en pacientes con diagnóstico de EVOP; arteriopatía plexogénica y HPTEC confirmados con histopatología de muestras patológicas de biopsia pulmonar abierta, autopsia o trasplante de corazón-pulmón, se realizó el diagnóstico EVOP cuando hubo proliferación de la íntima fibrosa con oclusión luminal de las venas septales, marcada congestión capilar y ensanchamiento de los tabiques alveolares, con depósitos de hemosiderina en el intersticio y en macrófagos alveolares. Además, de la hipertrofia medial de arterias musculares y dilatación vascular linfática alrededor de las vías respiratorias; a partir de los datos suministrados en el estudio fue posible realizar la estimación de una sensibilidad 100% (IC 95%: 34.24 - 100) y una especificidad de 100% (IC 95%: 81.57 - 100); para los hallazgos descritos como aumento bibasilar de marcas broncovasculares (51).

Gammagrafía pulmonar de perfusión

Dos estudios evaluaron la utilización de gammagrafía pulmonar de perfusión para el diagnóstico de EVOP y/o EVOP/HCP (38,51). Los resultados encontrados muestran variación en relación en la sensibilidad y especificidad reportando valores de sensibilidad del 100% (IC 95%: 34.24 - 100) y especificidad 58.8% (IC 95%: 36.01 -78.39) para Rich 1986 (51); mientras que Ogawa 2018 quien incluyó sujetos con un promedio de edad de 22.6 ± 4.4 años, 19 pacientes clínicamente sospechosos de tener EVOP / HCP y 55 pacientes diagnosticados de I/HPAH; reportó sensibilidad de 74% (IC 95%: 51.2-88.1) y especificidad 87%(IC 95%: 75.9-93.7) (38), estos hallazgos fueron descritos como la distribución irregular en el marcador de la gammagrafía pulmonar en el estudio de Rich y como defectos en la perfusión de los lóbulos superiores en Ogawa, respectivamente (38,51).



TC de tórax

- ***Presencia de opacidad en vidrio esmerilado:***

Cinco de los estudios de pruebas diagnósticas incluidos evaluaron la presencia de opacidad en vidrio esmerilado observado a través del TACAR (38,50,53–55); Resten 2004 quien comparó pacientes con diagnóstico confirmado de EVOP con sujetos con enfermedad pulmonar primaria y por Miura 2013 quien incluyó pacientes con EVOP/HCP y pacientes con HAPI describieron la presencia de opacidad en vidrio esmerilado como aumento de la opacidad del parénquima pulmonar que no es suficiente para ocultar los vasos pulmonares (50,55); en adición, Mineo 2014 quien por diagnóstico histológico comparó pacientes con EVOP y HAPI lo describe como un aumento en la densidad parenquimatosa con preservación de bronquios y estructuras vasculares (53). Por otro lado, Montani 2008 quien incluyó pacientes con EVOP y HAP (idiopática, familiar o con antecedente de exposición a anorexígenos) lo clasificó las opacidades centrolobulillares en vidrio esmerilado en una escala de acuerdo con la extensión del parénquima pulmonar: los hallazgos normales fueron aquellos sin opacidades en vidrio esmerilado; las anomalías leves a moderadas eran hallazgos que afectaban a menos de dos tercios del pulmón; y las anomalías graves eran las que afectaban a más de dos tercios de los pulmones (54). Ogawa 2018 no define claramente como se identificó este patrón radiológico. Los resultados de 3 de los estudios evidenciaron valores altos de sensibilidad en un rango entre (86.6% y 100%) (38,50,55); mientras que para la especificidad las estimaciones variaron entre el 62% y el 100% (38,50,54,55).

En adición Resten 2004 llevó a cabo un análisis según la severidad y el predominio zonal; encontrando para la distribución centrolobulillar correspondiente a opacidades nodulares mal definidas con un diámetro de unos pocos milímetros a 1 cm Se=66.6% (IC 95%: 41.71 - 84.82) Esp= 73.3% (IC 95%: 48.05 - 89.1) (55); mientras que, para la distribución panlobulillar correspondiente a regiones de atenuación pulmonar con bordes relativamente homogéneos o heterogéneos se describió Se= 33.3% (IC 95%: 15.18 - 58.29) y Esp= 93.3% (IC 95%: 70.18 - 98.81) (55).

Las opacidades en vidrio esmerilado que involucraron a más de dos tercios de los pulmones mostraron una sensibilidad del 46.6% (IC 95%: 24.81 - 69.88) y una especificidad de 93.3% (IC 95%: 70.18 - 98.81) (55); en contraste, el predominio zonal aleatorio arrojó resultados de sensibilidad de 73.3% (IC 95%: 48.05 - 89.1) y especificidad de 73.3% (IC 95%: 48.05 - 89.1) (55).



- ***Presencia de líneas septales***

La presencia de líneas septales fue evaluada en 4 de los estudios (38,50,54,55), descrito en Resten 2004 como la presencia de septos interlobulillares engrosados (finas áreas lineales de atenuación o patrones poligonales de múltiples líneas poligonales), con bordes lisos, irregulares o nodulares (55). Los valores de sensibilidad calculados a partir de los datos reportados de los estudios mostraron una alta variabilidad, observado en un rango del 50% al 93.3% para el diagnóstico de pacientes con EVOP y/o EVOP/HCP; mientras que la especificidad mostró valores más consistentes en un rango entre el 75% y 86.6% (38,50,54,55).

Además de la evaluación de la presencia de líneas septales Resten 2004 evaluó el compromiso en más de dos tercios de los pulmones $Se=6.66$ (IC 95%: 1.18 - 29.82) y $Esp=100$ (IC 95%: 79.61 - 100); así como el predominio zonal aleatorio $Se=46.6$ (IC 95%: 24.81 - 69.88) y $Esp=93.3$ (IC 95%: 70.18 - 98.81) (55).

- ***Agrandamientos nódulos linfoides***

En tres de los estudios se evaluó el agrandamiento de los nódulos linfoides (50,54,55); la especificidad para el diagnóstico de EVOP fue alta en todos los estudios descritos: 100% (IC 95%: 51-100); 100 % (IC 95%: 79.61 - 100), 92.8% (IC 95%: 68.53 -98.73) en Resten 2004; Miura 2013; Montani 2008; respectivamente (50,54,55). La sensibilidad fue alta en los estudios de Resten, 2004 80% (IC 95%: 54.81 - 92.95) y de Montani, 2008 93.3% (IC 95%: 70.18 - 98.81) en contraste con lo observado en Miura, 2013 33.3% (IC 95%: 9.6-70) (50,54,55).

- ***Derrame pleural***

En cuatro de los estudios incluidos en esta revisión se evaluó la presencia de derrame pleural en relación con el diagnóstico de EVOP y/o EVOP/HCP; la sensibilidad en general fue baja con valores que variaron entre 0.0% y 26.67; por otra lado mostró una alta especificidad con estimaciones entre 84.6% y 100% (38,50,54,55).

- ***Derrame pericárdico***

Los resultados en relación a la presencia de derrame pericárdico observado en el TACAR para la presencia de EVOP fue evaluado en tres estudios; los rangos de sensibilidad y especificidad en general fueron bajos; la sensibilidad varió entre 10% y 60 % mientras que la especificidad fue calculada entre el 40% y el 53.85% (50,54,55).



- **Más 2 de anomalías radiológicas**

En dos de los estudios evaluados se presentaron los datos para calcular la sensibilidad y la especificidad en el escenario de la presencia de más 2 de anomalías radiológicas (opacidades en vidrio esmerilado, engrosamiento de los tabiques interlobulillares y agrandamiento de los ganglios linfáticos mediastínicos en Mineo 2013 y agrandamiento de los ganglios linfáticos, opacidades centrolobulillares en vidrio esmerilado o líneas septales en Montani 2008) observadas en el TACAR para el diagnóstico de EVOP (53,54). Estas fueron descritas con una sensibilidad y especificidad para Mineo 2013 de 95% (IC 95%: 78.2–99.2) y 89%(IC 95%: 80.1–94.4) respectivamente, mientras que en Montani 2008 se encontró una sensibilidad del 75% (IC 95%:53.13 - 88.81) y una especificidad del 84.62% (IC 95%:57.76 -95.67).

Función pulmonar

Únicamente Montani 2008 reportó información en relación con los parámetros de función pulmonar, específicamente para DLCO/VA <55%, mostrando una sensibilidad de 79.1 % (IC 95%59.53 - 90.76) y especificidad de 79.1% (IC 95% 59.53 - 90.76) para el diagnóstico EVOP (54).

Macrófagos cargados de hemosiderina

La utilización de macrófagos cargados de hemosiderina en el esputo de los pacientes que padecen EVOP fue descrita en Lederer 2014 en pacientes con una edad promedio de 70 ± 6 años comparado con sujetos diagnosticados con HAP idiopática (HAPI; HAP tromboembólica crónica) y HAP asociada a esclerodermia (52); el contenido de hemosiderina de los macrófagos alveolares se estimó de acuerdo con el sistema de puntuación de Golde, en el cual, cada macrófago fue puntuado para el contenido de hemosiderina utilizando la siguiente escala: 0, sin color; 1, débil azul en una parte o en todo el citoplasma sin o con un solo gránulo azul profundo; 2, intensidad de color media en todo el citoplasma sin o con azul profundo gránulos en porciones menores (50%) del citoplasma; 3, gránulos de color azul profundo en porciones principales (50%) del citoplasma; y 4 gránulos de color azul profundo en toda la celda; la puntuación total se extrapoló a un promedio de 100 células. Demostrado que para una puntuación Golde scoring system > 200 se presentaba una sensibilidad del 100% (IC 95%: 60.9- 100) y especificidad del 97%(IC 95%: 83.3-99.4) (52)

AUC de parámetros clínicos y pruebas diagnósticas



Ogawa 2018 calculó el área bajo la curva (AUC) para 9 parámetros clínicos y de algunas pruebas diagnósticas que podrían ser relevantes para el diagnóstico de EVOP/HCP (38).

Las características clínicas específicas de EVOP / PCH fueron los siguientes valores: sexo masculino (AUC: 0,732), antecedentes de tabaquismo (AUC: 0,737), 6MWD (AUC: 0,897), desaturación de oxígeno durante la prueba de caminata de 6 minutos (AUC: 0,919), % DLco (AUC: 0,953), hallazgos de la TACAR [opacidad en vidrio deslustrado (AUC: 0,820) y engrosamiento de los tabiques interlobulillares (AUC: 0,860)], defectos en la gammagrafía pulmonar de perfusión (AUC: 0,891) y edema pulmonar después tratamiento con fármacos dirigidos a la HAP (AUC: 0,989) (38).

Otras pruebas

No se encontraron resultados de estudio de precisión diagnóstica o con datos disponibles que permitiera estimar las características operativas (sensibilidad y especificidad) para las pruebas de electrocardiograma, ecocardiograma transtorácico, cateterismo cardiaco derecho, lavado broncoalveolar y de pruebas de genéticas para el diagnóstico específico de EVOP / PCH y en comparación con el estándar de oro (Biopsia pulmonar).

Evaluación de heterogeneidad de los estudios

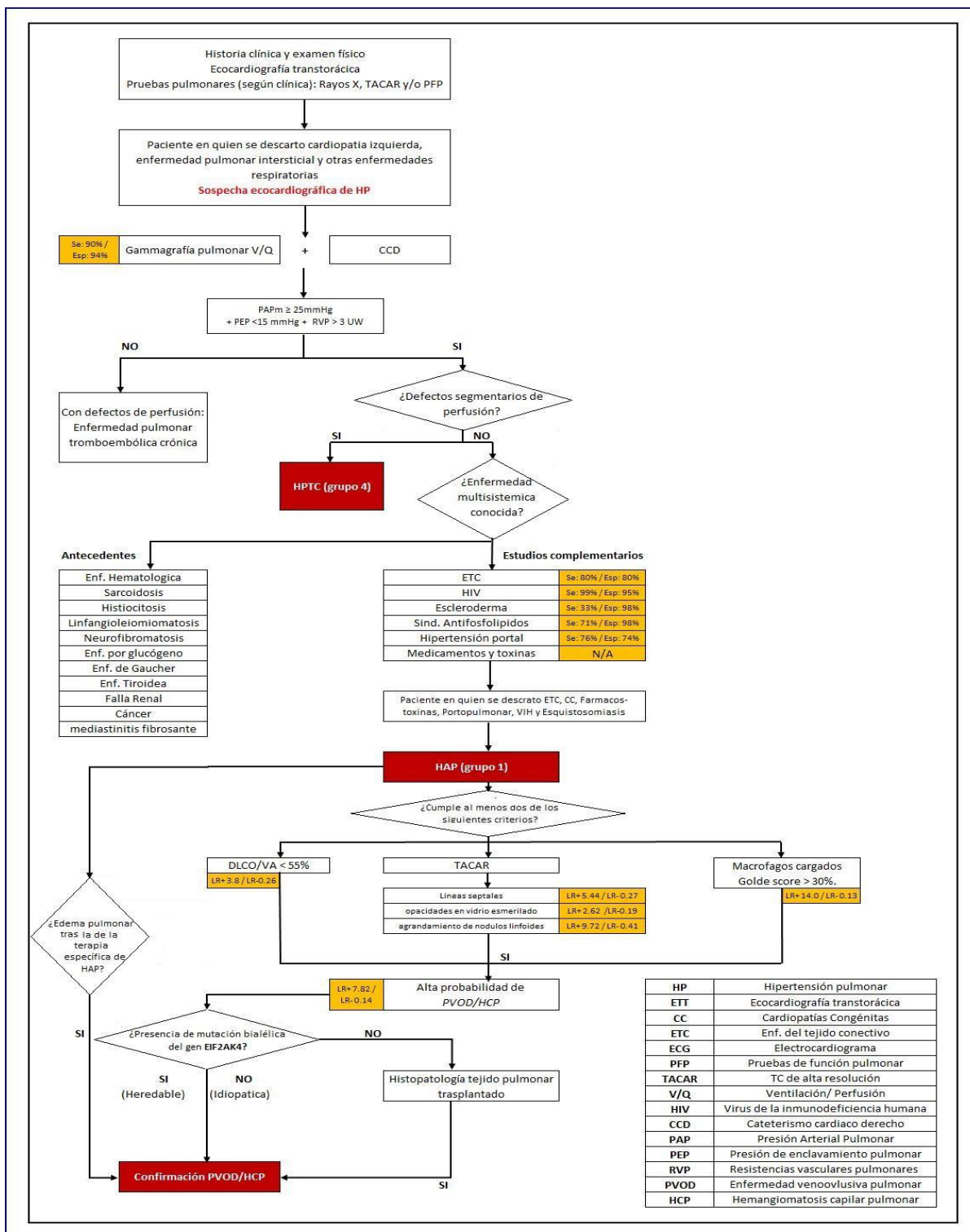
La heterogeneidad de los estudios se evaluó desde el punto de vista clínico (población, prueba de referencia, prueba índice y resultado) y metodológico (diseño del estudio, riesgo de sesgo y tamaño de muestra) y desde el punto estadístico (I^2 , Chi^2 , Tau^2)

Para las pruebas de TACAR la presencia de opacidades en vidrio esmerilado, líneas septales, agrandamiento de nódulos linfoides, derrame pericárdico y más de 2 anomalías presentaba heterogeneidad estadística en el menos una de las características operativas evaluadas. (**Anexo 8**); en la evaluación del derrame pleural, aunque no se evidenció heterogeneidad estadística, su capacidad de discriminación y precisión puede estar afectada la variación clínica y metodología entre estudios.

Dada la existencia de heterogeneidad clínica y metodológica entre los estudios y manifiesta mediante la heterogeneidad estadística documentada, no se consideró apropiado sintetizar la información mediante un estimador puntual. Para las demás pruebas encontradas en esta revisión no se encontraron los suficientes estudios que permitieran realizar una posible agrupación de los resultados.



4.4. Algoritmo de diagnóstico





5. Discusión

La HCP/EVOP es una forma poco común de HP, pero el reconocimiento clínico es crucial debido a su pésimo pronóstico y falta de respuesta a la terapia de HAP (8). El diagnóstico sigue siendo un desafío en la práctica clínica, en la presente revisión se lograron identificar 7 estudios en los cuales se encontraron el uso de diferentes tecnologías (radiografía, gammagrafía, TACAR, macrófagos cargados y pruebas de función pulmonar) como herramienta para el diagnóstico HCP/EVOP.

El TACAR fue la técnica diagnóstica que presentó mayor evidencia y la prueba de elección en varios de los estudios, similar a lo sugerido en las guías europeas para el diagnóstico de HP (56). Los hallazgos típicos que sugieren la presencia de EVOP/HCP son las líneas septales subpleurales engrosadas, las opacidades en vidrio esmerilado de distribución centro lobular y linfadenopatías mediastínicas, la presencia de al menos dos estos hallazgos tiene una alta capacidad de discriminación para HCP/EVOP en comparación con las diferentes formas de HAP, en cuanto a la pruebas de capacidad pulmonar la difusión del monóxido de carbono fue el único parámetro encontrado en los estudios, en el cual se evidenció que DLCO/VA con un punto de corte $<55\%$ podría servir como ayuda para el diagnóstico de HCP/EVOP, lo que también ha sido por otros autores como un criterio de alta probabilidad para HCP/EVOP (57).

Dado que varios estudios sugieren que la EVOP/HCP puede estar asociada con una hemorragia alveolar oculta (58), uno de los estudio evaluó el porcentaje de macrófagos cargados con hemosiderina y una escala de Golde la cual fue notablemente alta en pacientes con EVOP/HCP comparado con las otras formas de HAP. Aunque los resultados evidenciados en esta revisión muestran una gran precisión diagnóstica, la técnica de esta prueba no ha sido estandarizada, ni su uso se hace de forma rutinaria en la práctica clínica, no obstante, nuevos estudios podrían ayudar a determinar la verdadera capacidad diagnóstica de esta prueba.

Las pruebas de radiografía de tórax y gammagrafía pulmonar ofrecen una ayuda limitada en el diagnóstico diferencial de HCP/ EVOP, mostrando patrones muy inespecíficos y con poca evidencia solo descrita en estudios de serie de casos, debido a la alta variabilidad entre los resultados en el diagnóstico específico, y la falta de precisión en las estimaciones de las medidas de rendimiento diagnóstico, el uso de esta pruebas podría estar limitada. Por lo tanto, podría considerarse pruebas con evidencia no suficiente para discriminar la HCP/EVOP de otros tipos de HAP, lo que concuerda en otros estudios (59,60).

La utilidad de marcadores genéticos fue evaluada en esta revisión, no obstante, no fueron hallados estudios que permitieran la evaluación del rendimiento diagnóstico mediante los



criterios de inclusión definidos en el alcance de esta revisión, sin embargo, Guía ESC/ERS 2015 sobre diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar recomienda que la identificación de la mutación bialélica de EIF2AK4 en los casos de enfermedad heredable, es suficiente para confirmar el diagnóstico sin necesidad de confirmación mediante pruebas histológicas (56).

En general, los resultados de los estudios de pruebas diagnósticas encontradas para esta revisión presentaron una alta heterogeneidad en sus capacidades operativas (especificidad, sensibilidad, LR+ y LR-), esto posiblemente como consecuencia de las diferencias metodológicas entre los estudios (puntos de corte, medición de las pruebas y tamaño de muestra) los cuales en su mayoría presentaron una calidad metodológica baja, dada la escasa evidencia reportada en las fuentes de información los estudios incluidos principalmente en esta revisión fueron estudios de serie de casos y estudios de casos y controles, lo que condujo a un alto riesgo de sesgo en todos los estudios.

Dada la limitación para el desarrollo de estudios en pacientes con HCP/ EVOP por la baja prevalencia de la enfermedad es difícil establecer la precisión de los diferentes medios diagnósticos considerados para su identificación, a pesar de esto, se sugiere la combinación de los diferentes métodos, tales como, hallazgos radiológicos, función pulmonar, y nuevas pruebas como macrófagos cargados de hemosiderina y la presencia de la mutación bialélica de EIF2AK4 que podrían sumarse como ayudas al diagnóstico, sin embargo en el contexto colombiano es probable que el acceso a estas pruebas sea limitado por ser de uso poco frecuente.

6. Conclusión

El diagnóstico de la HCP/EVOP sigue siendo un desafío en la práctica clínica; como consecuencia de su baja incidencia actualmente no se provee de la suficiente información que valide la certeza de las diferentes pruebas diagnósticas de uso rutinario en el entorno clínico. Además, la baja de calidad por limitaciones en el riesgo de sesgo y posible imprecisión de los resultados de los estudios incluidos en la evidencia encontrada no es suficiente para demostrar la validez de las pruebas evaluadas en esta revisión.

La presente revisión tiene como limitación la baja calidad de los estudios y la poca evidencia encontrada con relación al rendimiento de las diferentes pruebas diagnósticas para la identificación de HCP/EVOP como consecuencia de su baja incidencia, los resultados no aportan la suficiente certeza en cuanto a la precisión de estas tecnologías; no obstante, se recomienda que el diagnóstico debe ser dirigido hacia una combinación de diferentes



factores como manifestaciones clínicas, exploración física, pruebas de función pulmonar y hallazgos encontrados en el TACAR.

Nuevas tecnologías como el uso de macrófagos cargados con hemosiderina, así como el descubrimiento de la presencia de una mutación bialélica EIF2AK4 en casos hereditarios, pueden ser potencialmente útiles como ayudas diagnósticas, sin embargo, se requieren más estudios de mejor calidad que permitan validar la consistencia de los resultados.

La combinación de estas pruebas (manifestaciones clínicas, exploración física, pruebas de función pulmonar y hallazgos encontrados en el TACAR) en pacientes donde se ha descartado otras enfermedades del grupo 1 de la clasificación clínica actualizada de la hipertensión pulmonar aumentan la confianza en el diagnóstico disminuyendo así el riesgo causado por un estudio de histopatología pulmonar.

La presencia de líneas septales, opacidades en vidrio esmerilado y agrandamiento de nódulos linfoides presentados en el TACAR pueden jugar un rol predominante para el diagnóstico de HCP/EVOP, y la combinación de dos estos signos pueden sugerir una alta probabilidad para el diagnóstico de esta enfermedad.

Se recomienda la realización de nuevos estudios primarios que contemplen la evaluación de más de una prueba diagnóstica en pacientes con HCP/EVOP, aunque dada la baja incidencia de la patología, se deberían sumar esfuerzos entre instituciones, grupos de especialistas y países, que ayuden a promover un mejor entendimiento y conocimiento de esta enfermedad y su diagnóstico.



7. Referencias

1. Congreso de Colombia. Ley 1438 de 2011. Congr Colomb. 2011;
2. Griggs RC, Batshaw M, Dunkle M, Gopal-Srivastava R, Kaye E, Krischer J, et al. Clinical research for rare disease: Opportunities, challenges, and solutions. *Mol Genet Metab*. 2009 Jan;96(1):20–6.
3. Baerheim A. The diagnostic process in general practice: Has it a two-phase structure? Vol. 18, *Family Practice*. Oxford University Press; 2001. p. 243–5.
4. Baynam G, Bowman F, Lister K, Walker CE, Pachter N, Goldblatt J, et al. Improved diagnosis and care for rare diseases through implementation of precision public health framework. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Springer New York LLC; 2017. p. 55–94.
5. Ortiz-Bautista C, Hernández-González I, Escribano-Subías P. Pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis. *Med Clin (Barc)*. 2017 Mar;148(6):265–70.
6. O'Keefe MC, Post MD. Pulmonary capillary hemangiomatosis: a rare cause of pulmonary hypertension. *Arch Pathol Lab Med*. 2015 Feb;139(2):274–7.
7. Anazawa R, Terada J, Sakao S, Shigeta A, Tanabe N, Tatsumi K. Features of radiological and physiological findings in pulmonary capillary hemangiomatosis: an updated pooled analysis of confirmed diagnostic cases. *Pulm Circ*. 2019;9(4):2045894019896696.
8. Montani D, Lau EM, Dorfmüller P, Girerd B, Jaïs X, Savale L, et al. Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J*. 2016 May;47(5):1518–34.
9. Orphanet. Prevalence of rare diseases: bibliographic data. *Orphanet Rep Ser Rare Dis Collect*. 2013;
10. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Jun;54(1 Suppl):S43-54.
11. Guzman S, Khan MS, Chodakiewicz Y, Khan M, Chodakiewicz MS, Julien P, et al. Pulmonary capillary hemangiomatosis: a lesson learned. Vol. 9, *Autopsy & case reports*. 2019. p. e2019111.
12. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019 Jan;53(1).
13. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, et al. Definitions and Diagnosis of Pulmonary Hypertension. *Updat Pulm Hypertens*. 2013;62(25, Supplement):D42–50.
14. McGoon MD, Benza RL, Escribano-Subias P, Jiang X, Miller DP, Peacock AJ, et al. Pulmonary arterial hypertension: Epidemiology and registries. In: *Journal of the*



- American College of Cardiology. 2013.
15. Rich S, Rubin L, Abenhail L. Executive summary from the World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension The World Health Organization [Internet]. Evian, Francia; 1998. Available from: <http://www.who.int/ncd/cvd/pph.html>
 16. Santos-Ribeiro D, Mendes-Ferreira P, Maia-Rocha C, Adão R, Leite-Moreira AF, Brás-Silva C. Pulmonary arterial hypertension: Basic knowledge for clinicians. Arch Cardiovasc Dis. 2016;
 17. McGoon M, Guterman D, Steen V, Barst R, McCrory DC, Fortin TA, et al. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2004;
 18. Zurique-Sánchez MS, Zurique-Sánchez CP, Camacho-López PA, Sánchez-Sanabria M, Bucaramanga SCH-H. Prevalence of arterial hypertension in Colombia Systematic review and meta-analysis. acta medica Colomb. 2019;44(4):1–15.
 19. Kanwar M, Raina A, Passineau M, Benza R. Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension: Evolving Therapeutic Strategies. Semin Respir Crit Care Med. 2017;
 20. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, Reed JE, Kearney PM, Reynolds K, et al. Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries. Circulation. 2016;
 21. Taichman DB, Mandel J. Epidemiology of pulmonary arterial hypertension. Clinics in Chest Medicine. 2013.
 22. Berger G, Azzam ZS, Hardak E, Tavor Y, Yigla M. Idiopathic pulmonary arterial hypertension or chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Can we be certain? Israel Medical Association Journal. 2011.
 23. Firth AL, Mandel J, Yuan JJ. Idiopathic pulmonary arterial hypertension. DMM Dis Model Mech. 2010;
 24. Austin ED, Newman JH, Loyd JE, Phillips JA. Heritable and Idiopathic Forms of Pulmonary Arterial Hypertension. In: Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics. 2013.
 25. Garg L, Akbar G, Agrawal S, Agarwal M, Khaddour L, Handa R, et al. Drug-induced pulmonary arterial hypertension: a review. Heart Failure Reviews. 2017.
 26. Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, Krichman AM, Farber HW, Frost AE, et al. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. Chest. 2010 Feb;137(2):376–87.
 27. Correale M, Tricarico L, Grazioli D, Formica ES, Petrucci R, Persichella P, et al. Drug-Induced Pulmonary Arterial Hypertension: Mechanisms and Clinical Management. Cardiovascular Drugs and Therapy. 2019.
 28. Naval N. Clasificación actual de la hipertensión pulmonar. Insuf Card. 2011;6(1):30–8.
 29. Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF, Yeni PG, Raffi F, De Zuttere D, et al. Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral



- therapy era. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;
30. Hervé P, Lebrech D, Brenot F. Pulmonary vascular disorders in portal hypertension. *Eur Respir J*. 1998;11:1153–66.
 31. Galie N, Manes A, Palazzini M, Negro L, Marinelli A, Gambetti S, et al. Management of pulmonary arterial hypertension associated with congenital systemic-to-pulmonary shunts and Eisenmenger's syndrome. *Drugs*. 2008.
 32. Papamatheakis DG, Mocumbi AOH, Kim NH, Mandel J. Schistosomiasis-associated pulmonary hypertension. *Pulmonary Circulation*. 2014.
 33. Sitbon O, Humbert M, Jaïs X, Loos V, Hamid AM, Provencher S, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2005 Jun;111(23):3105–11.
 34. Maneenil G, Thatrimontrichai A, Janjindamai W, Dissaneevate S. Effect of bosentan therapy in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Neonatol*. 2018;
 35. Delaney C, Cornfield DN. Risk factors for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pulmonary Circulation*. 2012.
 36. Walsh-Sukys MC, Tyson JE, Wright LL, Bauer CR, Korones SB, Stevenson DK, et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn in the era before nitric oxide: Practice variation and outcomes. *Pediatrics*. 2000;
 37. Dhillon R. The management of neonatal pulmonary hypertension. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2012 May;97(3):F223-8.
 38. Ogawa A, Takahashi Y, Matsubara H. Clinical prediction score for identifying patients with pulmonary veno-occlusive disease/pulmonary capillary hemangiomatosis. *J Cardiol*. 2018 Sep;72(3):255–60.
 39. Carmona S, Loureiro MJ, Santos J, Oliveira A, Camacho R, Santos AI. Lung ventilation/perfusion scintigraphy in pulmonary capillary hemangiomatosis: a pattern to consider. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2013 Mar;32(2):98–101.
 40. Leeflang MMG. Systematic reviews and meta-analyses of diagnostic test accuracy. *Clin Microbiol Infect*. 2014 Feb;20(2):105–13.
 41. Mokkink LB, Terwee CB, Stratford PW, Alonso J, Patrick DL, Riphagen I, et al. Evaluation of the methodological quality of systematic reviews of health status measurement instruments. Vol. 18, *Quality of Life Research*. Qual Life Res; 2009. p. 313–33.
 42. Meyyappan L, Wasserman A, Neshewat J, McDevitt S, Moles V, McLaughlin V V. DIFFERENCES BETWEEN PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION PATIENTS AND PULMONARY VENO-OCCLUSIVE DISEASE/PULMONARY CAPILLARY HEMANGIOMATOSIS PATIENTS AT TIME OF PRESENTATION. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2020;75(11):2087. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2005039186&from=export>
 43. Günther S, Jaïs X, Maitre S, Bérezné A, Dorfmueller P, Seferian A, et al. Computed



- tomography findings of pulmonary venoocclusive disease in scleroderma patients presenting with precapillary pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum.* 2012 Sep;64(9):2995–3005.
44. Berteloot L, Proisy M, Jais J-P, Lévy M, Boddaert N, Bonnet D, et al. Idiopathic, heritable and veno-occlusive pulmonary arterial hypertension in childhood: computed tomography angiography features in the initial assessment of the disease. *Pediatr Radiol.* 2019 May;49(5):575–85.
 45. Maleszewski JJ, Larsen BT, Jenkins SM, Pellikka PA, Ryu JH, Yi JE. Pulmonary vascular changes associated with left-sided heart disease (LHD) and pulmonary veno-occlusive disease (PVOD): A comparative morphometric study. *Lab Investig [Internet].* 2014;94:487A. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L71366087&from=export>
 46. Bal SK, Thangakunam B, Irodi A, Gupta M, Christopher DJ. Small Sample Lung Biopsy Findings in Patients With Clinicoradiologic Suspicion of Pulmonary Venoocclusive Disease-Pulmonary Capillary Hemangiomatosis. *J Bronchology Interv Pulmonol.* 2016 Oct;23(4):308–15.
 47. Tokgözoğlu L, Akdoğan A, Okutucu S, Kaya EB, Aytemir K, Ozkutlu H. [Two years of multidisciplinary diagnostic and therapeutic experience in patients with pulmonary arterial hypertension]. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2009 Sep;37(6):378–83.
 48. Montani D, Girerd B, Jaïs X, Levy M, Amar D, Savale L, et al. Clinical phenotypes and outcomes of heritable and sporadic pulmonary veno-occlusive disease: a population-based study. *Lancet Respir Med.* 2017 Feb;5(2):125–34.
 49. Hadinnapola C, Bleda M, Haimel M, Screaton N, Swift A, Dorfmueller P, et al. Phenotypic Characterization of EIF2AK4 Mutation Carriers in a Large Cohort of Patients Diagnosed Clinically With Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation.* 2017 Nov;136(21):2022–33.
 50. Miura A, Akagi S, Nakamura K, Ohta-Ogo K, Hashimoto K, Nagase S, et al. Different sizes of centrilobular ground-glass opacities in chest high-resolution computed tomography of patients with pulmonary veno-occlusive disease and patients with pulmonary capillary hemangiomatosis. *Cardiovasc Pathol Off J Soc Cardiovasc Pathol.* 2013;22(4):287–93.
 51. Rich S, Pietra GG, Kieras K, Hart K, Brundage BH. Primary pulmonary hypertension: radiographic and scintigraphic patterns of histologic subtypes. *Ann Intern Med.* 1986 Oct;105(4):499–502.
 52. Lederer H, Muggli B, Speich R, Treder U, Stricker H, Goede J, et al. Haemosiderin-laden sputum macrophages for diagnosis in pulmonary veno-occlusive disease. *PLoS One.* 2014;9(12):e115219.
 53. Mineo G, Attinà D, Mughetti M, Balacchi C, De Luca F, Niro F, et al. Pulmonary veno-occlusive disease: the role of CT. *Radiol Med.* 2014 Sep;119(9):667–73.
 54. Montani D, Achouh L, Dorfmueller P, Le Pavec J, Sztrymf B, Tchérakian C, 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.

55. Resten A, Maitre S, Humbert M, Rabiller A, Sitbon O, Capron F, et al. Pulmonary hypertension: CT of the chest in pulmonary venoocclusive disease. *AJR Am J Roentgenol*. 2004 Jul;183(1):65–70.
56. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2016;
57. Szturmowicz M, Kacprzak A, Szolkowska M, Burakowska B, Szczepulska E, Kuś J. Pulmonary veno-occlusive disease: pathogenesis, risk factors, clinical features and diagnostic algorithm - state of the art. *Adv Respir Med*. 2018;86(3).
58. Rabiller A, Jaïs X, Hamid A, Resten A, Parent F, Haque R, et al. Occult alveolar haemorrhage in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J*. 2006;
59. Holcomb Jr BW, Loyd JE, Ely EW, Johnson J, Robbins IM, Hole DJ, et al. Pulmonary veno-occlusive disease: a case series and new observations\rCancer risk of hypertensive patients taking calcium antagonists. *Chest*. 2000;
60. Montani D, Achouh L, Dorfmueller P, Le Pavec J, Sztrymf B, Tchérakian C, et al. Pulmonary veno-occlusive disease: Clinical, functional, radiologic, and hemodynamic characteristics and outcome of 24 cases confirmed by histology. *Medicine (Baltimore)*. 2008;



8. Anexos

Anexo 1. Bitácoras de búsqueda

Reporte de búsqueda electrónica No. 1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Medline
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	21/08/2020
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	(Pulmonary capillary Hemangiomatosis or Hemangiomatosis, familial pulmonary capillary or pulmonary capillary haemangiomatosis or Pulmonary Veno-Occlusive Disease or Diseases, Pulmonary Veno-Occlusive or Pulmonary Veno-Occlusive Diseases or Veno-Occlusive Diseases, Pulmonary or Veno-Occlusive Disease, Pulmonary or Veno Occlusive Disease, Pulmonary or Pulmonary Venocclusive Disease or Pulmonary Venocclusive Diseases or Venocclusive Disease, Pulmonary or Venocclusive Diseases, Pulmonary or Pulmonary Veno Occlusive Disease or lung venocclusive disease).af. and (Electrocardiography or ECG or EKG or Electrocardiogram or Electrocardiograms or Electrocardiograph or Electrocardiographs or electro cardiography or Echocardiography or Transthoracic Echocardiography or Echocardiography, Transthoracic or cardiac echography or cardiac scanning or cardial echography or cardioechography or echo cardiogram or echo cardiography or echocardiogram or heart scanning or myocardium scanning or Chest x-ray or Mass Chest X-Ray or Mass Chest X-Rays or thorax radiography or chest radiogram or chest radiograph or chest radiography or chest radiology or radiography, thoracic or thorax radiograph or igh-resolution computed tomography or HRCT or thin-section ct scanning or x-ray computed tomography or Tomography, X-Ray Computerized or Tomography, X Ray Computerized or Computed X Ray Tomography or X-Ray Computer Assisted Tomography or X Ray Computer Assisted Tomography or Respiratory Function Tests or Function Test, Pulmonary or Function Tests, Pulmonary or Function Tests, Respiratory or Catheterization or catheter detachment or catheterisation or catheterization or Bronchoalveolar lavage or Bronchoalveolar Lavages or Lung Lavage or Lavage, Lung or Bronchioalveolar Lavages or Bronchial Lavage or pulmonary lavage or pulmonary washing or heart echography or Function Test, Lung or Lung Function Tests or Bronchial Lavages or lung washing or washing, lung or Catheterizations or Bronchioalveolar Lavage or catheter technique).af.
Referencias identificadas	411

Reporte de búsqueda electrónica No. 2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	21/08/2020
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna



Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	(Pulmonary capillary Hemangiomatosis or Hemangiomatosis, familial pulmonary capillary or pulmonary capillary haemangiomatosis or Pulmonary Veno-Occlusive Disease or Diseases, Pulmonary Veno-Occlusive or Pulmonary Veno-Occlusive Diseases or Veno-Occlusive Diseases, Pulmonary or Veno-Occlusive Disease, Pulmonary or Veno Occlusive Disease, Pulmonary or Pulmonary Venocclusive Disease or Pulmonary Venocclusive Diseases or Venocclusive Disease, Pulmonary or Venocclusive Diseases, Pulmonary or Pulmonary Veno Occlusive Disease or lung venocclusive disease).af. and (Electrocardiography or ECG or EKG or Electrocardiogram or Electrocardiograms or Electrocardiograph or Electrocardiographs or electro cardiography or Echocardiography or Transthoracic Echocardiography or Echocardiography, Transthoracic or cardiac echography or cardiac scanning or cardiac echography or cardioechography or echo cardiogram or echo cardiography or echocardiogram or heart scanning or myocardium scanning or Chest x-ray or Mass Chest X-Ray or Mass Chest X-Rays or thorax radiography or chest radiogram or chest radiograph or chest radiography or chest radiology or radiography, thoracic or thorax radiograph or igh-resolution computed tomography or HRCT or thin-section ct scanning or x-ray computed tomography or Tomography, X-Ray Computerized or Tomography, X Ray Computerized or Computed X Ray Tomography or X-Ray Computer Assisted Tomography or X Ray Computer Assisted Tomography or Respiratory Function Tests or Function Test, Pulmonary or Function Tests, Pulmonary or Function Tests, Respiratory or Catheterization or catheter detachment or catheterisation or catheterization or Bronchoalveolar lavage or Bronchoalveolar Lavages or Lung Lavage or Lavage, Lung or Bronchioalveolar Lavages or Bronchial Lavage or pulmonary lavage or pulmonary washing or heart echography or Function Test, Lung or Lung Function Tests or Bronchial Lavages or lung washing or washing, lung or Catheterizations or Bronchioalveolar Lavage or catheter technique).af.
Referencias identificadas	494

Reporte de búsqueda electrónica No. 3	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Medline
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	21/08/2020
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	(Pulmonary capillary Hemangiomatosis or Hemangiomatosis, familial pulmonary capillary or pulmonary capillary haemangiomatosis or Pulmonary Veno-Occlusive Disease or Diseases, Pulmonary Veno-Occlusive or Pulmonary Veno-Occlusive Diseases or Veno-Occlusive Diseases, Pulmonary or Veno-Occlusive Disease, Pulmonary or Veno Occlusive Disease, Pulmonary or Pulmonary Venocclusive Disease or Pulmonary Venocclusive Diseases or Venocclusive Disease, Pulmonary or Venocclusive Diseases, Pulmonary or Pulmonary Veno Occlusive Disease or lung venocclusive disease).af. and (EIF2AK4 or EIF2AK4 gene or EIF2AK4 mutations).af.
Referencias identificadas	48



Reporte de búsqueda electrónica No. 4

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	21/08/2020
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	(Pulmonary capillary Hemangiomatosis or Hemangiomatosis, familial pulmonary capillary or pulmonary capillary haemangiomatosis or Pulmonary Veno-Occlusive Disease or Diseases, Pulmonary Veno-Occlusive or Pulmonary Veno-Occlusive Diseases or Veno-Occlusive Diseases, Pulmonary or Veno-Occlusive Disease, Pulmonary or Veno Occlusive Disease, Pulmonary or Pulmonary Venocclusive Disease or Pulmonary Venocclusive Diseases or Venocclusive Disease, Pulmonary or Venocclusive Diseases, Pulmonary or Pulmonary Veno Occlusive Disease or lung venocclusive disease).af. and (EIF2AK4 or EIF2AK4 gene or EIF2AK4 mutations).af.
Referencias identificadas	75

Reporte de búsqueda electrónica No. 5

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	LILACS
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	21/08/2020
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	tw:((tw:(electrocardiografía)) OR (tw:(radiografía)) OR (tw:(cateterismo)) OR (tw:(función respiratoria)) OR (tw:(lavado broncoalveolar)) AND (tw:(hemangiomatosis capilar pulmonar)))
Referencias identificadas	1

Reporte de búsqueda electrónica No. 6

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Get The Diagnosis
Plataforma	Get The Diagnosis
Fecha de búsqueda	21/08/2020
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	Results for: pulmonary capillary Hemangiomatosis/ pulmonary arterial hypertension or Pulmonary Veno-Occlusive Disease
Referencias identificadas	0/1



Reporte de búsqueda electrónica No. 7

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	HTA database
Plataforma	HTA database
Fecha de búsqueda	21/08/2020
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	Results for: pulmonary capillary Hemangiomatosis/ pulmonary arterial hypertension or Pulmonary Veno-Occlusive Disease
Referencias identificadas	0/1

Reporte de búsqueda electrónica No. 8

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Database of Abstracts of Reviews of Effects - DARE
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	21/08/2020
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	Results for: pulmonary capillary Hemangiomatosis/ pulmonary arterial hypertension or Pulmonary Veno-Occlusive Disease
Referencias identificadas	4

Reporte de búsqueda electrónica No. 9

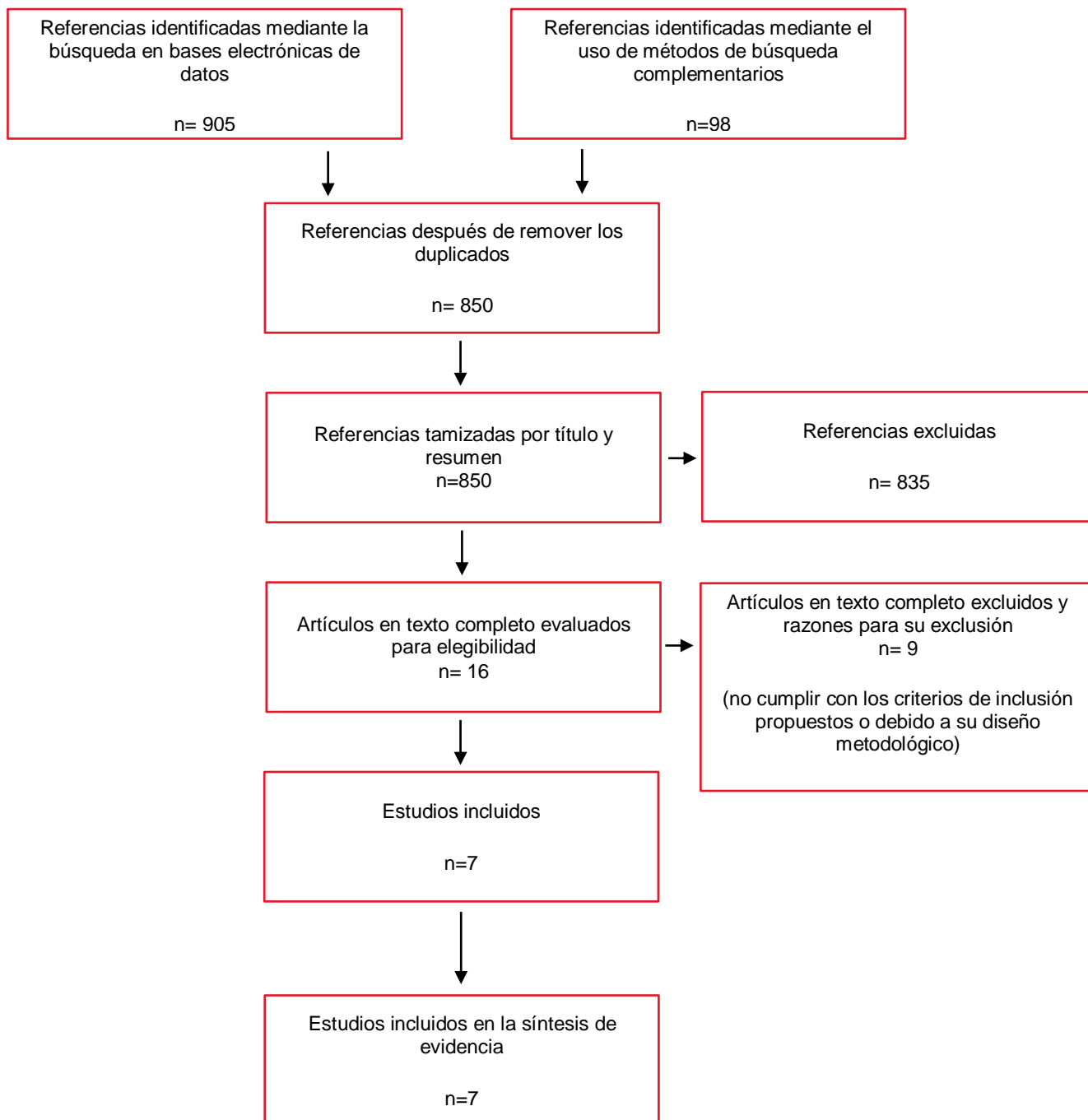
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Google Scholar
Plataforma	Google
Fecha de búsqueda	21/08/2020
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	Results for: Pulmonary capillary Hemangiomatosis AND sensitivity and specificity AND Electrocardiography or ECG or EKG or Electrocardiogram or Electrocardiograms or Electrocardiograph or Electrocardiographs or electro cardiography or Echocardiography or Transthoracic Echocardiography or Echocardiography, Transthoracic or cardiac echography or cardiac scanning or cardial echography or cardioechography or echo cardiogram or echo cardiography or echocardiogram or heart scanning or myocardium scanning or Chest x-ray or Mass Chest X-Ray or Mass Chest X-Rays or thorax radiography or chest radiogram or chest radiograph or chest radiography or chest radiology or radiography, thoracic or thorax radiograph or igh-resolution computed tomography or HRCT or thin-section ct scanning or x-ray computed tomography or Tomography, X-Ray Computerized or Tomography, X Ray Computerized or Computed X Ray Tomography or X-Ray Computer Assisted Tomography or X Ray Computer Assisted Tomography or



	Respiratory Function Tests or Function Test, Pulmonary or Function Tests, Pulmonary or Function Tests, Respiratory or Catheterization or catheter detachment or catheterisation or catheterization or Bronchoalveolar lavage or Bronchoalveolar Lavages or Lung Lavage or Lavage, Lung or Bronchioalveolar Lavages or Bronchial Lavage or pulmonary lavage or pulmonary washing or heart echography or Function Test, Lung or Lung Function Tests or Bronchial Lavages or lung washing or washing, lung or Catheterizations or Bronchioalveolar Lavage or catheter technique.
Referencias identificadas	9



Anexo 2. Diagrama PRISMA





Anexo 3. Listado de estudios incluidos y excluidos

Listado de estudios Incluidos

Miura A, Akagi S, Nakamura K, Ohta-Ogo K, Hashimoto K, Nagase S, et al. Different sizes of centrilobular ground-glass opacities in chest high-resolution computed tomography of patients with pulmonary veno-occlusive disease and patients with pulmonary capillary hemangiomatosis. *Cardiovasc Pathol Off J Soc Cardiovasc Pathol*. 2013;22(4):287–93.

Rich S, Pietra GG, Kieras K, Hart K, Brundage BH. Primary pulmonary hypertension: radiographic and scintigraphic patterns of histologic subtypes. *Ann Intern Med*. 1986 Oct;105(4):499–502.

Lederer H, Muggli B, Speich R, Treder U, Stricker H, Goede J, et al. Haemosiderin-laden sputum macrophages for diagnosis in pulmonary veno-occlusive disease. *PLoS One*. 2014;9(12):e115219.

Mineo G, Attinà D, Mughetti M, Balacchi C, De Luca F, Niro F, et al. Pulmonary veno-occlusive disease: the role of CT. *Radiol Med*. 2014 Sep;119(9):667–73.

Montani D, Achouh L, Dorfmueller P, Le Pavec J, Sztrymf B, Tchérakian C, 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.

Ogawa A, Takahashi Y, Matsubara H. Clinical prediction score for identifying patients with pulmonary veno-occlusive disease/pulmonary capillary hemangiomatosis. *J Cardiol*. 2018 Sep;72(3):255–60.

Resten A, Maitre S, Humbert M, Rabiller A, Sitbon O, Capron F, et al. Pulmonary hypertension: CT of the chest in pulmonary venoocclusive disease. *AJR Am J Roentgenol*. 2004 Jul;183(1):65–70.

Listado de estudios Excluidos

Meyyappan L, Wasserman A, Neshewat J, McDevitt S, Moles V, McLaughlin V V. Differences between pulmonary arterial hypertension patients and pulmonary veno-occlusive disease/pulmonary capillary hemangiomatosis patients at time of presentation. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(11):2087.

Günther S, Jaïs X, Maitre S, Bérezné A, Dorfmueller P, Seferian A, et al. Computed tomography findings of pulmonary venoocclusive disease in scleroderma patients presenting with precapillary pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum*. 2012 Sep;64(9):2995–3005.

Berteloot L, Proisy M, Jais J-P, Lévy M, Boddaert N, Bonnet D, et al. Idiopathic, heritable and veno-occlusive pulmonary arterial hypertension in childhood: computed tomography angiography features in the initial assessment of the disease. *Pediatr Radiol*. 2019 May;49(5):575–85.



Anazawa R, Terada J, Sakao S, Shigeta A, Tanabe N, Tatsumi K. Features of radiological and physiological findings in pulmonary capillary hemangiomatosis: an updated pooled analysis of confirmed diagnostic cases. *Pulm Circ.* 2019;9(4):2045894019896696.

Maleszewski JJ, Larsen BT, Jenkins SM, Pellikka PA, Ryu JH, Yi JE. Pulmonary vascular changes associated with left-sided heart disease (LHD) and pulmonary veno-occlusive disease (EVOP): A comparative morphometric study. *Lab Investig [Internet]*. 2014;94:487A.

Bal SK, Thangakunam B, Irodi A, Gupta M, Christopher DJ. Small Sample Lung Biopsy Findings in Patients With Clinicoradiologic Suspicion of Pulmonary Venocclusive Disease-Pulmonary Capillary Hemangiomatosis. *J Bronchology Interv Pulmonol.* 2016 Oct;23(4):308–15.

Tokgözoğlu L, Akdoğan A, Okutucu S, Kaya EB, Aytemir K, Ozkutlu H. [Two years of multidisciplinary diagnostic and therapeutic experience in patients with pulmonary arterial hypertension]. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2009 Sep;37(6):378–83.

Hadinnapola C, Bleda M, Haimel M, Screatton N, Swift A, Dorfmueller P, et al. Phenotypic Characterization of EIF2AK4 Mutation Carriers in a Large Cohort of Patients Diagnosed Clinically With Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation.* 2017 Nov;136(21):2022–33.

Montani D, Girerd B, Jaïs X, Levy M, Amar D, Savale L, et al. Clinical phenotypes and outcomes of heritable and sporadic pulmonary veno-occlusive disease: a population-based study. *Lancet Respir Med.* 2017 Feb;5(2):125–34.

**Anexo 4. Calidad de los estudios primarios de validez diagnóstica incluidos en la evaluación (herramienta QUADAS-2).**

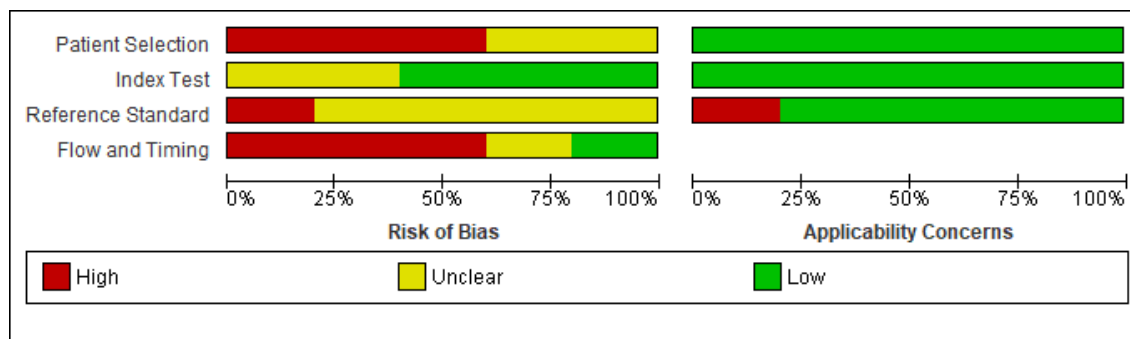
Dominio		Criterio	Re ste n A, 20 04	Mo nta ni D, 20 08	Le de rer H, 20 14	Mi ne o, 20 14	Og aw a A, 20 18
Selección de pacientes	A. Riesgo de sesgo	¿Se realizó una muestra consecutiva o aleatoria de los pacientes reclutados?	No	Si	Poco claro	Poco claro	Poco claro
		¿Se evitó un diseño de casos y controles?	No	No	No	Si	Poco claro
		¿El estudio evitó exclusiones inadecuadas?	Si	Si	Poco claro	Si	Si
		¿Podría la selección de los pacientes haber introducido un sesgo?	Alto	Alto	Alto	Poco claro	Poco claro
	B. Aplicabilidad	¿Existe preocupación que los pacientes incluidos no correspondan a la pregunta de investigación?	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Prueba índice	A. Riesgo de sesgo	¿Fueron los resultados de la prueba índice interpretados sin conocimiento de los resultados del estándar de referencia?	Si	Si	Si	Poco claro	Poco Claro
		Si se usó un umbral, ¿éste fue especificado previamente?	No	No	No	No	No
		¿La conducción o interpretación de la prueba índice podría haber introducido un sesgo?	Bajo	Bajo	Bajo	Poco claro	Poco claro
	B. Aplicabilidad	¿Existe preocupación acerca que la prueba índice, su conducción o interpretación no correspondan con la pregunta de investigación?	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Estándar de referencia	A. Riesgo de sesgo	¿Es probable que el estándar de referencia clasifique correctamente la condición de interés?	Si	Si	No	Si	Si
		¿Fueron los resultados del estándar de referencia interpretados sin conocimiento de los resultados de la prueba índice?	Poco claro	Poco claro	Poco claro	Poco claro	Poco claro
		¿La conducción o interpretación del estándar de referencia podría haber introducido un sesgo?	Poco claro	Poco claro	Alto	Poco claro	Poco claro
	B. Aplicabilidad	¿Existe preocupación acerca que la condición de interés definida por el estándar de referencia no corresponda a la pregunta de investigación?	Bajo	Bajo	Alto	Bajo	Bajo
Flujo de pacientes y tiempos	A. Riesgo de sesgos	¿Hubo un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba índice y el estándar de referencia?	Si	Si	Poco claro	Poco claro	Poco claro
		¿Los pacientes recibieron el mismo estándar de referencia?	Si	Si	No	No	Poco claro
		¿Fueron incluidos todos los pacientes en el análisis?	Si	No	Si	Si	Si

		¿Podría el flujo de pacientes haber introducido un sesgo?	Bajo	Alto	Alto	Alto	Poco claro
--	--	-----------------------------------------------------------	------	------	------	------	---------------

Nota: traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.



Gráfico de la evaluación de calidad QUADAS-2



	Risk of Bias				Applicability Concerns		
	Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Flow and Timing	Patient Selection	Index Test	Reference Standard
Lederer 2014	High	Low	High	High	Low	Low	High
Mineo 2013	Unclear	Unclear	Unclear	High	Low	Low	Low
Montani 2008	High	Low	Unclear	High	Low	Low	Low
Ogawa 2018	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Low	Low
Resten 2004	High	Low	Unclear	Low	Low	Low	Low

Legend: High (Red circle with minus), Unclear (Yellow circle with question mark), Low (Green circle with plus)



Anexo 5. Lista de Verificación de JBI para la apreciación crítica de Estudios de Series de Casos (JBI Critical Appraisal Checklist for Prevalence Studies)

Evaluable: Luis Rocha y David Díaz Báez

Fecha: 09/09/2020

Referencia del estudio: Rich S, Pietra GG, Kieras K, Hart K, Brundage BH. Primary pulmonary hypertension: radiographic and scintigraphic patterns of histologic subtypes. Ann Intern Med. 1986;105(4):499-502. doi:10.7326/0003-4819-105-4-499

	Sí	No	Poco claro	No aplica
1. ¿Los criterios de inclusión fueron claros para la serie de casos?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. ¿La condición fue medida en una forma estandarizada y reproducible para todos los participantes incluidos en la serie de casos?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. ¿Se usaron métodos válidos para la identificación de la condiciones en todos los participantes incluidos en la serie de casos?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. ¿En la serie de casos los participantes se incluyeron de manera consecutiva?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. ¿Fueron incluidos todos los participantes en la serie de casos?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. ¿Se reportó claramente la información demográfica de los participantes?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. ¿Se reportó claramente la información clínica de los participantes?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. ¿Se reportaron claramente los resultados de desenlaces o seguimiento?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. ¿Se reportó claramente la información demográfica del sitio/clínica?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
10. ¿Fue adecuado el análisis estadístico?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Evaluación Global (En cuantos de los 10 ítem la respuesta fue sí): 6 respuestas si



Evaluadores: Luis Rocha y David Díaz Báez

Fecha: 09/09/2020

Referencia del estudio: Miura A, Akagi S, Nakamura K, et al. Different sizes of centrilobular ground-glass opacities in chest high-resolution computed tomography of patients with pulmonary veno-occlusive disease and patients with pulmonary capillary hemangiomatosis. Cardiovasc Pathol. 2013;22(4):287-293. doi:10.1016/j.carpath.2012.12.002

	Sí	No	Poco claro	No aplica
11. ¿Los criterios de inclusión fueron claros para la serie de casos?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. ¿La condición fue medida en una forma estandarizada y reproducible para todos los participantes incluidos en la serie de casos?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. ¿Se usaron métodos válidos para la identificación de la condiciones en todos los participantes incluidos en la serie de casos?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. ¿En la serie de casos los participantes se incluyeron de manera consecutiva?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. ¿Fueron incluidos todos los participantes en la serie de casos?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. ¿Se reportó claramente la información demográfica de los participantes?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. ¿Se reportó claramente la información clínica de los participantes?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. ¿Se reportaron claramente los resultados de desenlaces o seguimiento?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. ¿Se reportó claramente la información demográfica del sitio/clínica?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
20. ¿Fue adecuado el análisis estadístico?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Evaluación Global (En cuantos de los 10 ítem la respuesta fue sí): 8 respuestas si



Anexo 6. Formato de extracción de datos (Caracterización de estudios)

	Año	País	Condición de salud	Diseño del estudio	Prueba índice	Estándar de referencia	No. de participantes (N)	N (%) Hombres	N (%) Mujeres	Edad (promedio o DS y mediana y rango)	Signos y síntomas descritos en el grupo y participantes del estudio
s	1986	Estados Unidos	HPP (EVOP/arteriopatía plexogénica / HPTEC)	Serie de casos	Radiografía de tórax Gammagrafía pulmonar de perfusión	Histopatología pulmonar	39 incluidos / 19 comparados con patología	8	31	38 + 14 años	La enfermedad pulmonar venooclusiva se caracterizó por aumento de las marcas broncovasculares en la radiografía de tórax, así como por una distribución irregular del material en la exploración pulmonar.
A	2004	Francia	EVOP	Corte transversal	TACAR	Histopatología pulmonar	Grupo EVOP: 17 Grupo EPP: 15	Grupo EVOP: 6 Grupo EPP: 4	Grupo EVOP: 9 Grupo EPP: 11	Grupo EVOP: 41.2 ± 11.7 años Grupo EPP: 45.5 ± 17.6	El sello patológico de EVOP es la obstrucción de las venas pulmonares y vénulas por fibrina de la íntima, proliferación celular y muscularización. La HPP se caracterizó por la presencia de arteriopatía plexogénica, evidencia de hemosiderosis y modificaciones capilares y venas.
i D	2008	Francia	EVOP	Corte transversal	TACAR Función pulmonar	Histopatología pulmonar	Grupo HAP: 24 Grupo EVOP: 24	Grupo HAP: 4 Grupo EVOP: 12	Grupo HAP: 20 Grupo EVOP: 12	Grupo HAP: 36.7 ± 13.3 Grupo EVOP: 40.1 ± 19.5	Las características clínicas al momento del diagnóstico, incluida la clase funcional de la NYHA, hemoptisis, el fenómeno de Raynaud, el síncope, la hipotensión y la insuficiencia cardíaca de los pacientes fueron similares en los pacientes con EVOP y HAP, excepto por el índice de masa corporal más bajo en los pacientes con EVOP (20,5,6 frente a 25,6 ± 5,6, p < 0,001).
a	2013	Japón	EVOP	Serie de casos	TACAR	Histopatología pulmonar	10	5(50%)	5(50%)	22.5 ± 9,1	NA
er	2014	Suecia	EVOP	Pruebas diagnósticas	Macrófagos cargados de hemosiderina	Histopatología pulmonar/ Criterios clínicos	36	17(47%)	19(53%)	70 ± 6	No se describe
o	2014	Italia	(EVOP)	Corte transversal	TACAR	Histopatología pulmonar	96	28(29%)	68(71%)	51	NA
a	2018	Japón	(EVOP)/HCP	Pruebas diagnósticas	TACAR Gammagrafía de perfusión pulmonar	Histopatología pulmonar	74	60(81%)	14(19%)	22.6± 4.4	NA



Anexo 7. Formato de extracción de datos (Resultados de estudios)

1986

Revisión de la literatura	Punto de Corte	Prevalencia de la condición en el estudio	VP (a)	FP (b)	FN (c)	VN (d)	Se (IC95)	Esp (IC95)	VPP+ (IC95)	VPN- (IC95)	AUC (IC95)	P
Ultrasonografía de tórax	El diagnóstico de enfermedad venooclusiva pulmonar se realizó cuando existía proliferación fibrosa de la íntima con oclusión luminal de las venas septales, marcada congestión capilar y ensanchamiento de los septos alveolares, con depósitos de hemosiderina en el intersticio y en macrófagos alveolares. Además de hipertrofia medial de arterias musculares y dilatación vascular linfática alrededor de las vías respiratorias, tabiques interlobulillares y subpleura.	2/19 (10,5%)	2	0	0	17	100 (34.24 - 100)	100 (81.57 -100)	100 (34.24 - 100)	100 (81.57 - 100)	NR	
Ultrasonografía para determinar la presencia de enfermedad			2	7	0	10	100 (34.24 - 100)	58.8 (36.01 - 78.39)	22.2 (6.32 - 54.74)	100 (72.25 - 100)	NR	

A, 2004

Revisión de la literatura	Punto de Corte	Prevalencia de la condición en el estudio	VP (a)	FP (b)	FN (c)	VN (d)	Se (IC95)	Esp (IC95)	VPP+ (IC95)	VPN- (IC95)	AUC (IC95)	P
Ultrasonografía de tórax	Presencia de opacidad en vidrio esmerilado:	17/32 (53.1%)	13	5	2	10	86.6 (62.12 - 96.26)	66.6 (41.71 -84.82)	72.2 (49.13 -87.5)	83.3 (55.2 - 95.3)	NR	
	Aumento de la opacidad del parénquima pulmonar que no es suficiente para ocultar los vasos pulmonares.		10	4	5	11	66.6 (41.71 - 84.82)	73.3 (48.05 -89.1)	71.4 (45.35 - 88.28)	68.7 (44.4 - 85.84)	NR	
	Distribución centrolobulillar: (opacidad en vidrio esmerilado): Correspondía a opacidades nodulares mal definidas con un diámetro de unos pocos milímetros a 1 cm.		5	1	10	14	33.3 (15.18 - 58.29)	93.3 (70.18 - 98.81)	83.3 (43.65 - 96.99)	58.3 (38.83 -75.53)	NR	



<p>Gravedad de opacidades en vidrio esmerilado</p> <p>Se calificó en una escala de 4 puntos de acuerdo con la extensión del parénquima pulmonar: [(0) sin opacidades en vidrio esmerilado ni líneas septales presentes; 1) hallazgos anormales que involucraron menos de un tercio del pulmón, 2) hallazgos anormales que involucraron entre un tercio y dos tercios del pulmón 3) hallazgos patológicos que involucraron a más de dos tercios de los pulmones]</p> <p>Predominio zonal de las opacidades en vidrio esmerilado</p> <p>Se evaluó como superior o inferior, subpleural o central o aleatorio</p> <p>Presencia de líneas septales</p> <p>Correspondían a septos interlobulillares engrosados (finas áreas lineales de atenuación o patrones poligonales de múltiples líneas poligonales), con bordes lisos, irregulares o nodulares.</p>																				
												7	1	8	14	46.6 (24.81 - 69.88)	93.3 (70.18 -98.81)	87.5 (52.91 - 97.76)	63.6 (42.95- 80.27)	NR
												11	4	4	11	73.3 (48.05 - 89.1)	73.3 (48.05 - 89.1)	73.3 (48.05 - 89.1)	73.3 (48.05 - 89.1)	NR
												14	2	1	13	93.3 (70.18 - 98.81)	86.6 (62.12, 96.26)	87.5 (63.98 - 96.5)	92.8 (68.53 - 98.73)	NR
												1	0	14	15	6.66 (1.18 - 29.82)	100 (79.61 - 100)	100 (20.65 -100)	53.3 (34.43, 68.61)	NR
												7	1	8	14	46.6 (24.81 - 69.88)	93.3 (70.18 - 98.81)	87.5 (52.91 - 97.76)	63.6 (42.95 - 80.27)	NR
												4	2	11	13	26.67 (10.9 - 51.95)	86.67 (62.12 - 96.2)	66.67 (30 - 90.32)	4.17 (35.07 - 72.11)	NR
												9	9	6	6	60 (35.75 - 80.18)	40 (19.82 - 64.25)	50 (29.03 - 70.97)	50 (25.38, 74.62)	NR
												12	0	3	15	80 (54.81 - 92.95)	100 (79.61 - 100)	100 (75.75 -100)	83.33 (60.78 - 94.1)	NR

2008

encia de lición studio	VP (a)	FP (b)	FN (c)	VN (d)	Se (IC95)	Esp (IC95)	VPP+ (IC95)	VPN- (IC95)	AUC (IC95)	Pro. Postest (%)	Prueba índice
AR	Presencia agrandamiento de los ganglios linfáticos	24/24 (50%)	13	1	7	14	65 (43.29 - 81.88)	93.3 (70.18 - 98.81)	92.8 (68.53 -98.73)	66.6 (45.37 -82.81)	NR
	Opacidades centrilobulillares en vidrio esmerilado (Moderado y/o severo)		13	3	7	10	65 (43.29 - 81.88)	76.9 (49.74 - 91.82)	81.2 (56.99- 93.41)	58.82 (36.01, 78.39)	NR
	Líneas septales (Moderado y/o severo)		13	2	7	11	65 (43.29 - 81.88)	84.6 (57.76 - 95.67)	86.6 (62.12 - 96.2)	61.1 (38.62 - 79.7)	NR

ión onar	Número de anomalías radiológicas (>2)		15	2	5	11	75 (53.13 - 88.81)	84.62 (57.76 - 95.67)	88.24 (65.66 - 96.71)	68.7 (44.4 - 85.84)	NR
	Presencia derrame pleural		4	2	16	11	20 (8.06- 41.6)	84.6 (57.7 - 95.67)	66.67 (30 - 90.3)	40.74 (24.51, 59.27)	NR
	Presencia derrame pericárdico		2	6	18	7	10 (2.78 - 30.1)	53.85 (29.14 - 76.79)	25 (7.14 - 59.07)	28 (14.28 - 47.58)	NR
	DLCO/VA <55%		19	5	5	19	79.1 (59.53 - 90.76)	79.1 (59.53 - 90.76)	79.1 (59.53-90.76)	79.1 (59.53 - 90.76)	NR

13											
Índice	Punto de Corte	Prevalencia de la condición en el estudio	VP (a)	FP (b)	FN (c)	VN (d)	Se (IC95)	Esp (IC95)	VPP+ (IC95)	VPN- (IC95)	AUC (IC95)
AR	Opacidad de vidrio esmerilado se definió como una opacidad del parénquima pulmonar que no fue suficiente para oscurecer los vasos pulmonares, en contraposición a la verdadera consolidación	6/10 (60%)	6	0	0	4	100% (60.9- 100)	100% (51-100)	100% (60.9-100)	100% (51- 100)	NR
	Patrón en Mosaico		0	2	6	2	0% (0.0, 39.03)	50% (15 - 85)	0% (0-65.76)	25% (7.1-59.0)	NR
	Líneas Septales		3	1	3	3	50% (18.7- 81.24)	75% (30.06-95.44)	75% (30.06- 95.44)	50% (18.76-81.24)	NR
	Agrandamiento nódulos linfoides		2	0	4	4	33.3% (9.6-70)	100% (51-100)	100% (34.2-100)	50% (21.52-78.48)	NR
	Derrame pleural		0	0	6	4	0.0% (0.0-39.0)	100% (51-100)	0	40% (16.8-68.73)	NR
	Derrame pericárdico		3	2	3	2	50% (18.7-81.24)	50% (15-85)	60% (23.07-88.24)	40% (11.76-76.93)	NR

er 2014												
Reba lice	Punto de Corte	Prevalencia de la condición en el estudio	VP (a)	FP (b)	FN (c)	VN (d)	Se (IC95)	Esp (IC95)	VPP+ (IC95)	VPN- (IC95)	AUC (IC95)	Pro. P (%)

macrófagos cargados de hemosiderina en el esputo de los pacientes que padecen EVOP demostrado por una puntuación Golde scoring system > 200	6/36(16%)6	6	1	0	29	100% (60.9- 100)	97% (83.3-99.4)	86% (48.6-97.4)	100% (88.3-100)	NR	8
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------	---	---	---	----	---------------------	--------------------	--------------------	--------------------	----	---

2014

	Punto de Corte	Prevalencia de la condición en el estudio	VP (a)	FP (b)	FN (c)	VN (d)	Se (IC95)	Esp (IC95)	VPP+ (IC95)	VPN- (IC95)	AUC (IC95)	Pro. P (%)
R	Opacidades en vidrio esmerilado, caracterizadas por un aumento densidad parenquimatosa con preservación de bronquios y estructuras vasculares -Engrosamiento de los tabiques interlobulillares Caracterizado por finas opacidades lineales o poligonales que definen los lóbulos pulmonares. - Agrandamiento de los ganglios linfáticos mediastínicos (corto diámetro C1 cm).	29/96(30%)	21	8	1	66	95% (78.2–99.2),	89% (80.1–94.4)	72.5% (54.3–85.3)	98.5% (92–99.7)	NR	2

Ogawa 2018										
Prueba indice	Punto de Corte	Prevalencia de la condición en el estudio	VP (a)	FP (b)	FN (c)	VN (d)	Se (IC95)	Esp (IC95)	VPP+ (IC95)	
TACAR	Opacidades en vidrio esmerilado	0.25	19	21	0	34	100% (83- 100)	62% (48.6- 73.4)	47.5% (32.9-62.5)	
	Líneas Septales		17	8	2	47	89% (68.6-97.0)	85% (73.8-92.4)	68% (48.4-82.8)	
	Lifadenopatía		16	4	3	51	84% (62.4- 94.4)	93% (82-97)	80% (58.4-91.93)	
	Derrame pleural		4	4	15	51	21% (8.5-43.3)	93% (82.7- 97.1)	50% (21.52-78.48)	

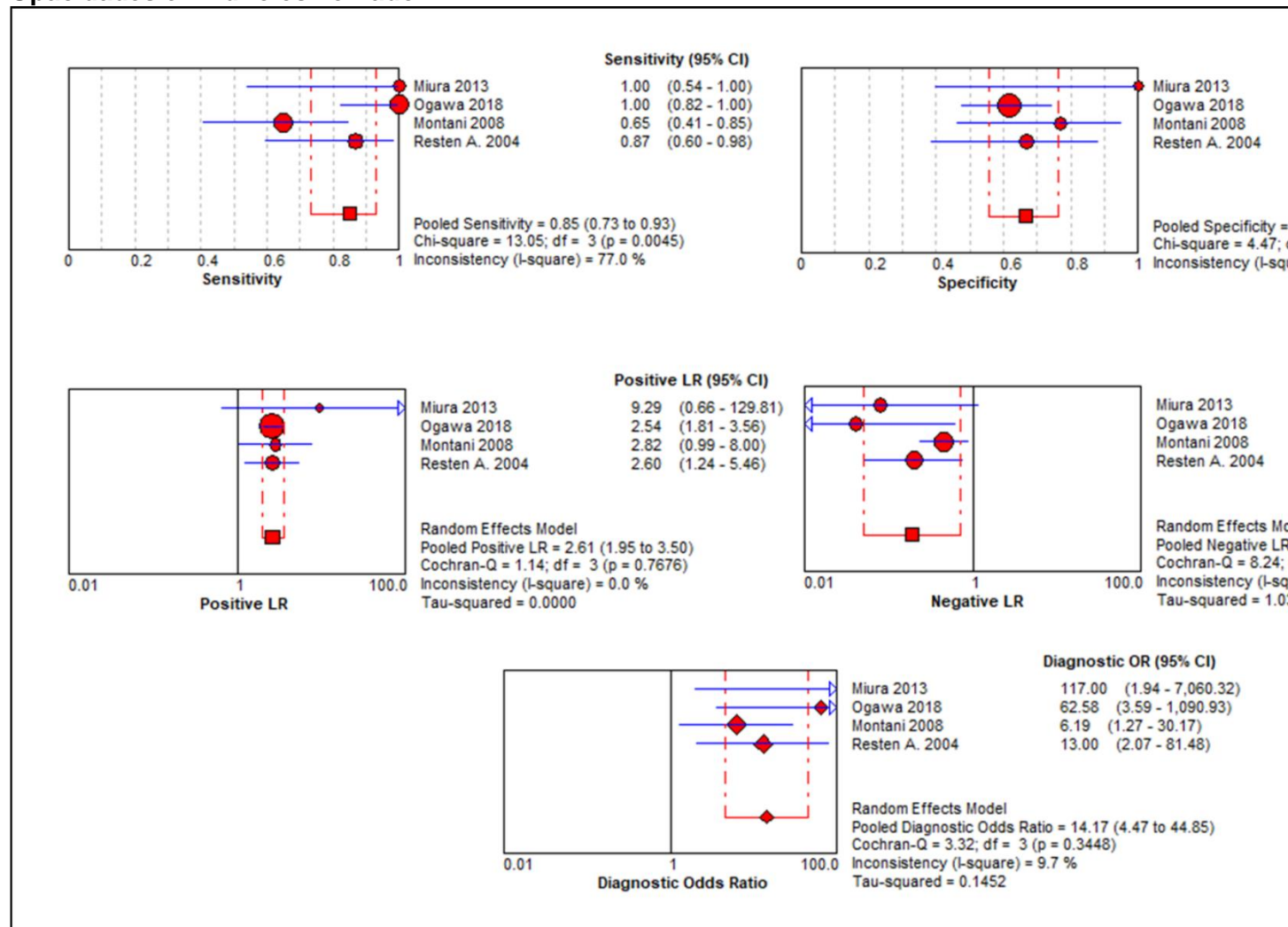


			7	4	12	51	37% (19.1 -58.9)	93% (82.74-97.14)	64% (35.38-84.83)
	Sombra nodular								
Gammagrafía de perfusión pulmonar	Defectos en la perfusión		14	7	5	48	74% (51.2-88.1)	87% (75.9-93.7)	67% (45.37-82.81)



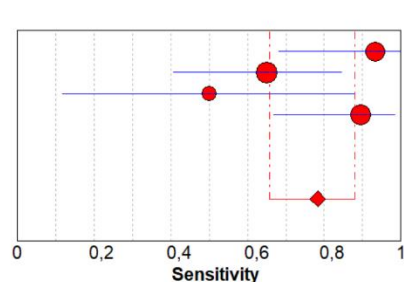
Anexo 8. Análisis de heterogeneidad

Opacidades en vidrio esmerilado





Líneas septales:

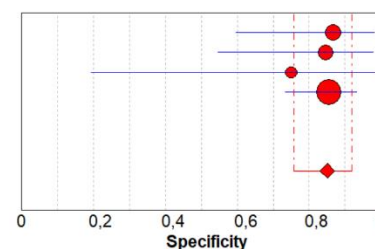


Resten A. 2004
Montani 2008
Miura D. 2013
Ogawa. 2018

Sensitivity (95% CI)

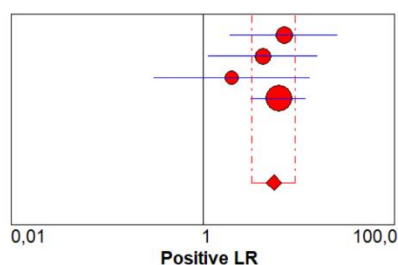
Resten A. 2004	0,93	(0,68 - 1,00)
Montani 2008	0,65	(0,41 - 0,85)
Miura D. 2013	0,50	(0,12 - 0,88)
Ogawa. 2018	0,89	(0,67 - 0,99)

Pooled Sensitivity = 0,78 (0,66 to 0,88)
Chi-square = 8,37; df = 3 (p = 0,0390)
Inconsistency (I-square) = 64,2 %



Resten A. 2004
Montani 2008
Miura D. 2013
Ogawa. 2018

Pooled Specificity = 0,31
Chi-square = 0,31; df = 3 (p = 0,9682)
Inconsistency (I-square) = 0,0 %

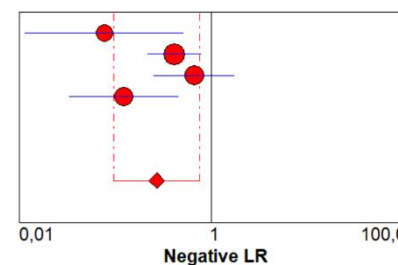


Resten A. 2004
Montani 2008
Miura D. 2013
Ogawa. 2018

Positive LR (95% CI)

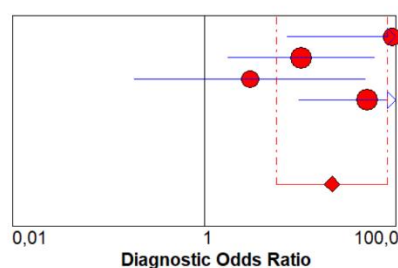
Resten A. 2004	7,00	(1,91 - 25,62)
Montani 2008	4,23	(1,13 - 15,73)
Miura D. 2013	2,00	(0,31 - 13,06)
Ogawa. 2018	6,15	(3,18 - 11,89)

Random Effects Model
Pooled Positive LR = 5,44 (3,25 to 9,12)
Cochran-Q = 1,52; df = 3 (p = 0,6779)
Inconsistency (I-square) = 0,0 %
Tau-squared = 0,0000



Resten A. 2004
Montani 2008
Miura D. 2013
Ogawa. 2018

Random Effects Model
Pooled Negative LR = 0,31 (0,12 to 0,88)
Cochran-Q = 0,31; df = 3 (p = 0,9682)
Inconsistency (I-square) = 0,0 %
Tau-squared = 0,0000

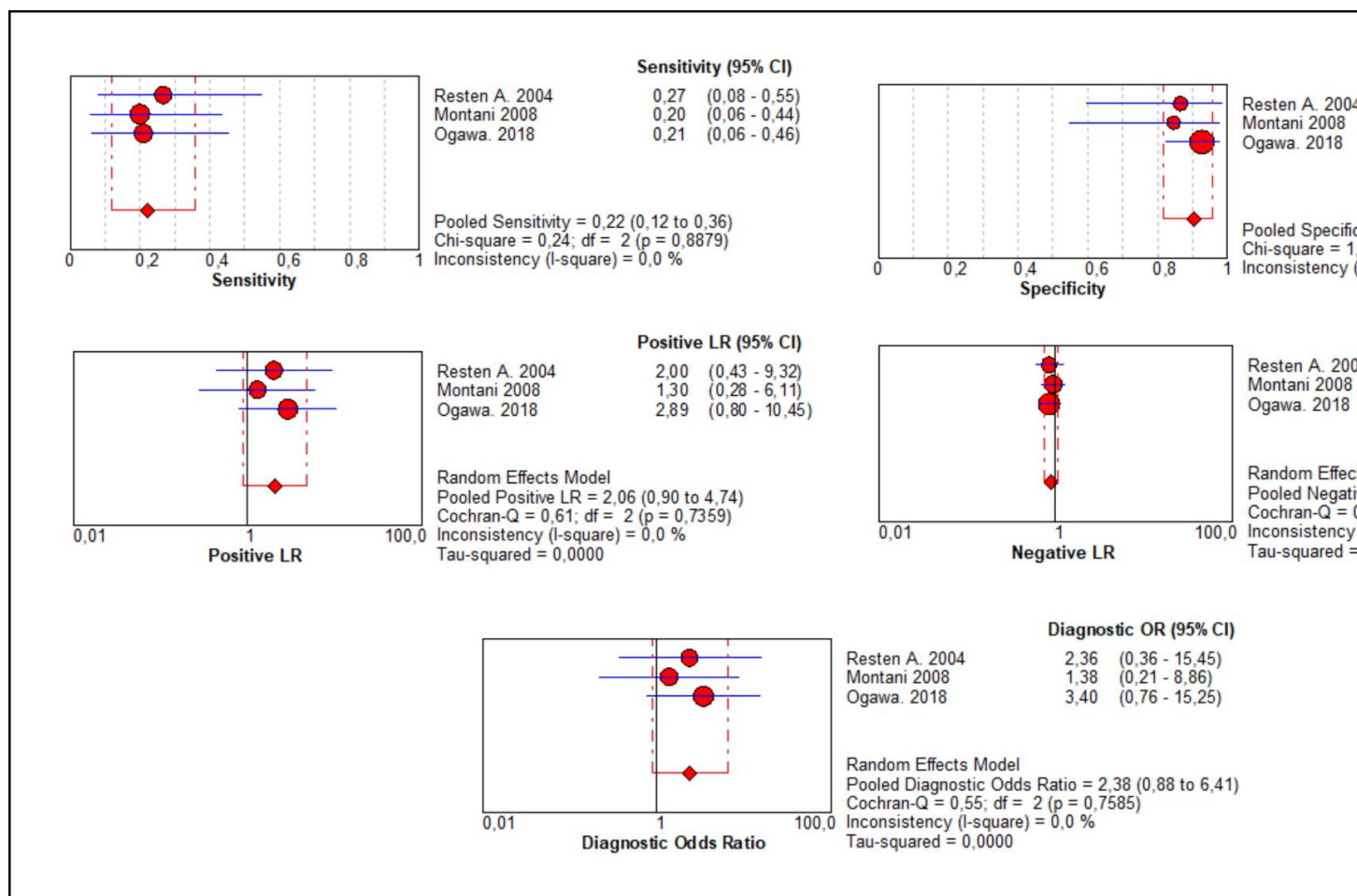


Diagnostic OR (95% CI)

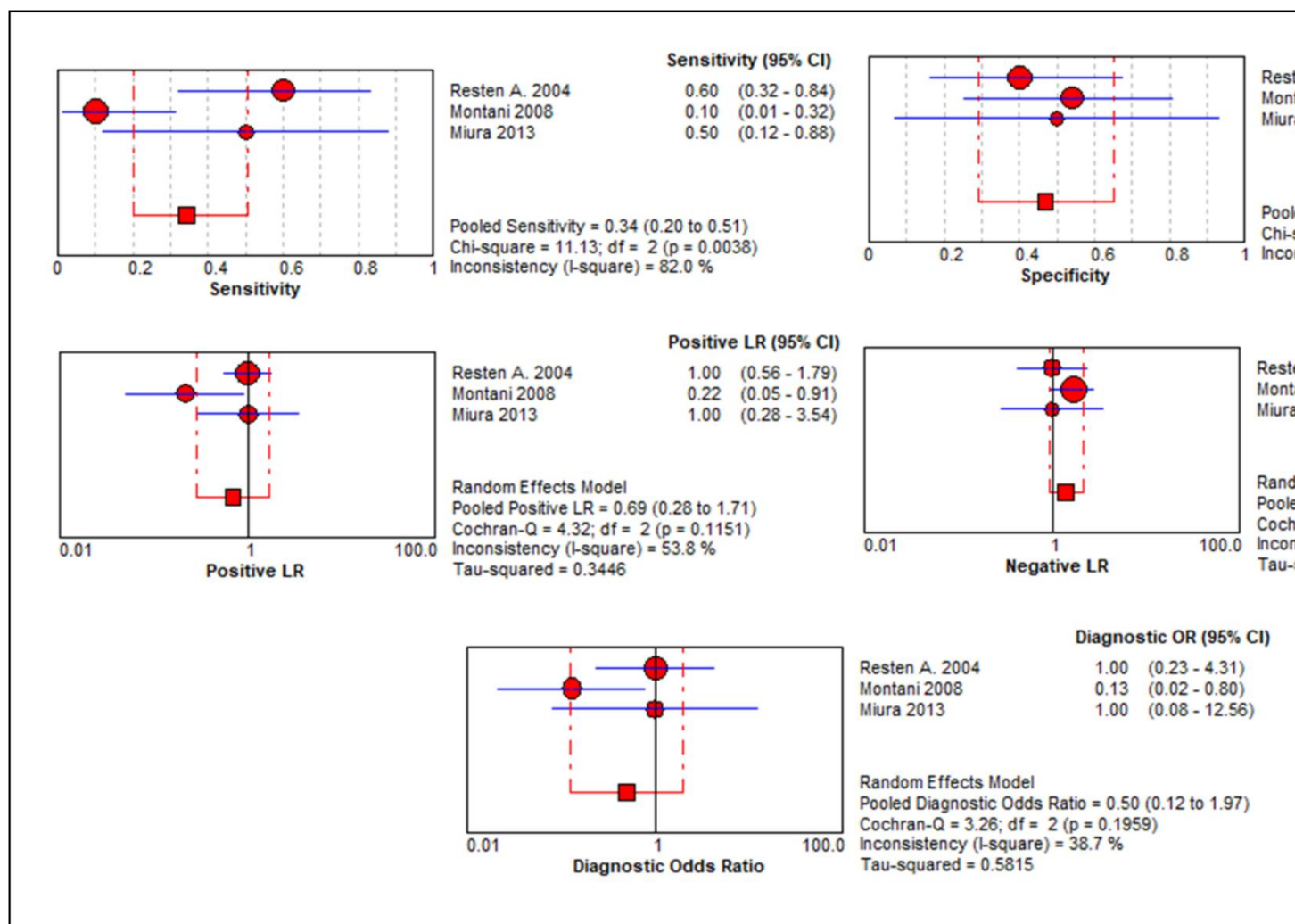
Resten A. 2004	91,00	(7,35 - 1.126,90)
Montani 2008	10,21	(1,75 - 59,65)
Miura D. 2013	3,00	(0,19 - 47,96)
Ogawa. 2018	49,94	(9,63 - 258,93)

Random Effects Model
Pooled Diagnostic Odds Ratio = 21,41 (5,64 to 81,35)
Cochran-Q = 4,89; df = 3 (p = 0,1802)
Inconsistency (I-square) = 38,6 %
Tau-squared = 0,7112

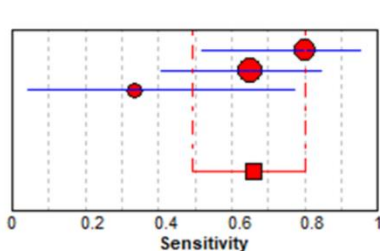
Derrame pleural:



Derrame pericárdico



Agrandamiento de nódulos linfoides:

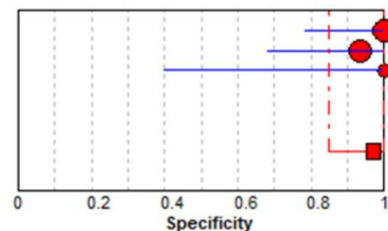


Resten 2004
Montani 2008
Miura 2013

Sensitivity (95% CI)

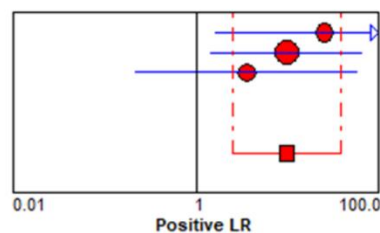
0.80 (0.52 - 0.96)
0.65 (0.41 - 0.85)
0.33 (0.04 - 0.78)

Pooled Sensitivity = 0.66 (0.49 to 0.80)
Chi-square = 4.10; df = 2 (p = 0.1290)
Inconsistency (I-square) = 51.2 %



Resten 2004
Montani 2008
Miura 2013

Pooled Specificity = 0.90 (0.80 to 1.00)
Chi-square = 1.68; df = 2 (p = 0.4348)
Inconsistency (I-square) = 0.0 %

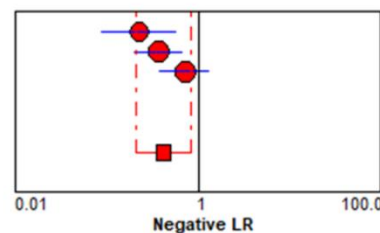


Resten 2004
Montani 2008
Miura 2013

Positive LR (95% CI)

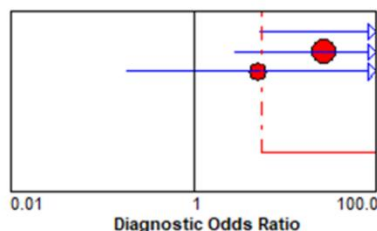
25.00 (1.61 - 387.35)
9.75 (1.43 - 66.55)
3.57 (0.21 - 59.39)

Random Effects Model
Pooled Positive LR = 9.72 (2.46 to 38.35)
Cochran-Q = 1.00; df = 2 (p = 0.6050)
Inconsistency (I-square) = 0.0 %
Tau-squared = 0.0000



Resten 2004
Montani 2008
Miura 2013

Random Effects Model
Pooled Negative LR = 0.07 (0.03 to 0.15)
Cochran-Q = 5.55; df = 2 (p = 0.0598)
Inconsistency (I-square) = 51.2 %
Tau-squared = 0.2293



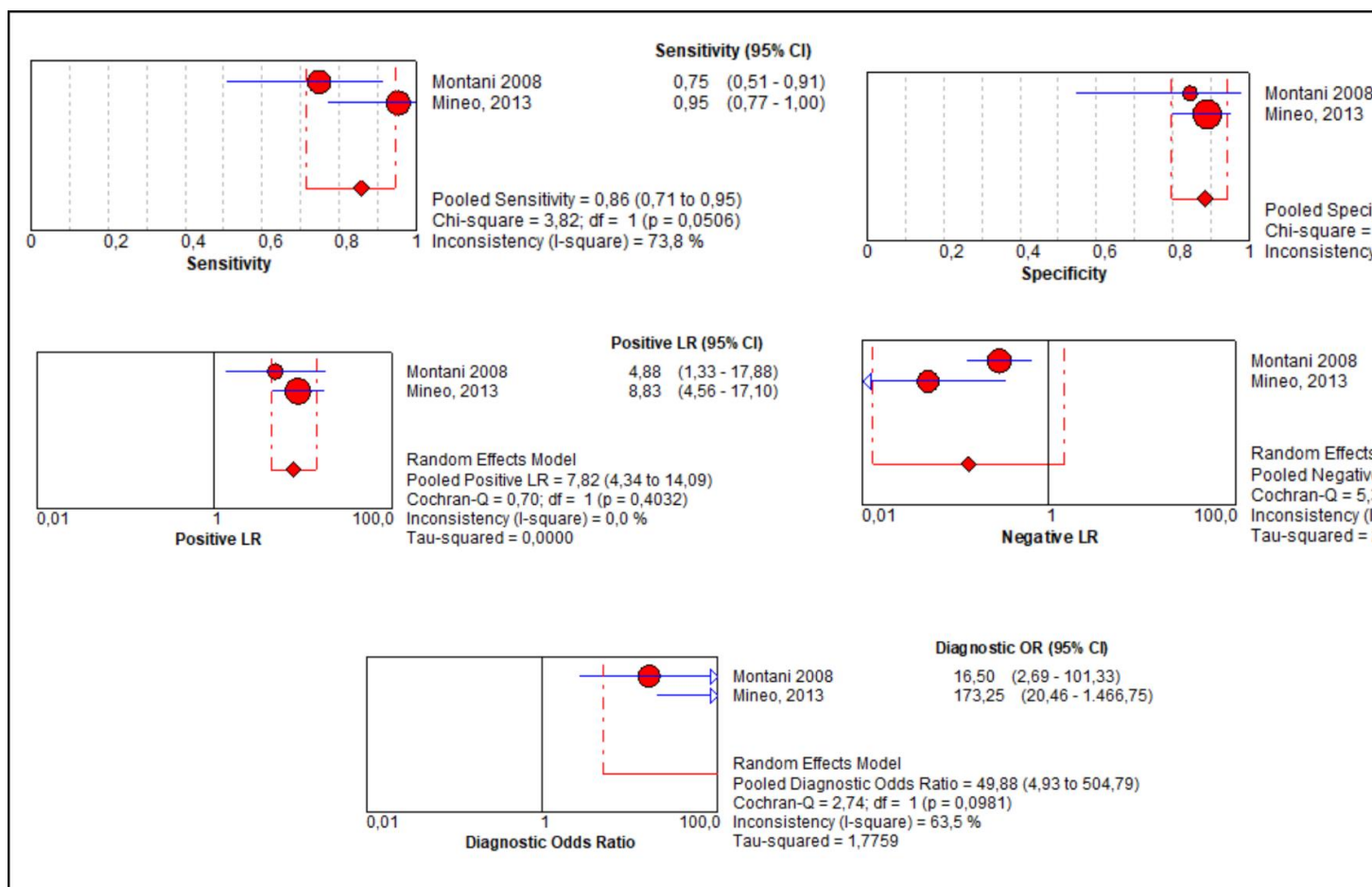
Resten 2004
Montani 2008
Miura 2013

Diagnostic OR (95% CI)

110.71 (5.21 - 2,350.51)
26.00 (2.80 - 241.11)
5.00 (0.18 - 136.32)

Random Effects Model
Pooled Diagnostic Odds Ratio = 26.28 (5.41 to 127.68)
Cochran-Q = 1.82; df = 2 (p = 0.4020)
Inconsistency (I-square) = 0.0 %
Tau-squared = 0.0000

Mas de 2 anomalias:





Anexo 9. Descripción complementaria de las tecnologías

8.1 EQUIPO DE RAYOS X

Los equipos de rayos X (RX) crean imágenes mediante el uso de ondas electromagnéticas de los tejidos y las estructuras del cuerpo; los rayos X forman parte de las radiaciones electromagnéticas, se propagan en el espacio a la velocidad de la luz y tienen la posibilidad de atravesar cuerpos opacos y de ionizar la materia, fenómeno que favorece su aplicación en la medicina (1). Los huesos y los tejidos del cuerpo absorben distintas cantidades de radiación, que se muestran en las radiografías en tonos de negro, gris y blanco, las radiografías se usan para determinar muchas afecciones, como huesos rotos, problemas pulmonares y algunos tipos de cáncer (2).

Clasificación tecnológica: debido a la variedad de aplicaciones, distintas organizaciones han determinado clasificar teniendo en cuenta su función; el sistema universal de nomenclatura para dispositivos médicos, del instituto ECRI, UMDNS (Universal Medical Device Nomenclature System) clasifica los dispositivos de RX con la siguiente codificación (2).

- Detectores, rayos X, radiografía digital [20-791]
- Sistemas radiográficos digitales [18-430]
- Unidades radiográficas móviles [13-272]
- Unidades radiográficas, mamografía [12-425]
- Unidades radiográficas, dentales, extraorales [18-427]
- Unidades radiográficas, dentales, intraorales [18-426]
- Sistemas radiográficos, digitales, de tórax [18-431]
- Unidades radiográficas, tórax, automatizadas [18-425]
- Unidades radiográficas, tórax, manual [18-428]
- Sistemas radiográficos, digitales, mamográficos [18-432]
- Unidades radiográficas, mamografía [12-425]
- Sistemas estereotácticos, guiados por imágenes, biopsia, mamográfico [17-833]
- Unidades fluoroscópicas, portátiles [18-434]
- Unidades radiográficas / fluoroscópicas, móviles [11-758]
- Unidades radiográficas / fluoroscópicas, móviles, extremidades [18-435]
- Sistemas de simulación de radioterapia, basados en tomografía computarizada [20-548]

En Colombia actualmente no se cuenta con estándar semántico para dispositivos médicos (DM); conforme al decreto 4725 del 2005, los equipos de rayos X están clasificados como DM activos destinados a emitir radiaciones ionizantes, con fines diagnósticos y de riesgo alto IIB (3).



Principio de funcionamiento: para proporcionar un haz de rayos x suficiente para crear imágenes, se debe suministrar alto voltaje y suficiente corriente eléctrica al tubo de rayos (1), por esta razón los equipos tienen integrado un transformador elevador encargado de aumentar el voltaje recibido de la fuente de alimentación (120-220 voltios) y un rectificador que convierte la corriente alterna (CA) en corriente continua (CC) al mismo tiempo que restringe el flujo de corriente en una dirección hacia el tubo de rayos x para evitar daños en el filamento interno del tubo (4).

El ensamblaje del tubo de rayos x está compuesto por un cátodo (-) con un filamento caliente que produce electrones cuando es sometido al calor mediante el paso de energía eléctrica y un ánodo (+) que es el material blanco contra el cual chocan los electrones para producir rayos x (1). El ánodo del tubo de rayos X puede ser fijo o giratorio. Un ánodo estacionario es una placa rectangular de bloque de tungsteno, generalmente montado sobre un cilindro de cobre que aumenta la capacidad térmica y velocidad de enfriamiento del ánodo; el calor se disipa desde el ánodo a través del cobre sumergido en aceite hasta un escudo metálico y el aire circundante. Un ánodo giratorio es un disco con una banda de tungsteno que puede girar aproximadamente a 3,000 revoluciones por minuto, distribuyendo el calor producido durante una exposición, lo que promueve el enfriamiento y prolonga la vida útil del ánodo (2,5)

La calidad de la imagen y la vida útil del ánodo dependen del tamaño del punto focal dado que direccionan el flujo de electrones sobre un área específica del ánodo donde se origina el haz de rayos X. Los puntos focales más pequeños producen imágenes de rayos X más nítidas, pero también concentran el calor generado, lo que puede provocar picaduras en el objetivo y disminuir la vida útil del ánodo (6). Los rayos X se producen en el tubo de rayos X cuando una corriente de electrones, acelerada a altas velocidades por un suministro de alto voltaje del generador de rayos X choca con el ánodo objetivo del tubo. La carcasa del tubo de rayos X proporciona protección física y mecánica para el tubo de rayos X. Los rayos X ingresan al cuerpo del paciente y algunos de ellos se atenúan, es decir, son absorbidos o dispersados por el tejido que golpean. Los rayos X que no se atenúan atraviesan al paciente y llegan al casete de película (5).

Los voltajes de los equipos de rayos X se miden en Kilovoltios (Kv) y las corrientes en miliamperios (mA), las corrientes de tubo de rayos X más altas o los ajustes de kV permiten ajustar tiempos de exposición cortos que minimizan la borrosidad de la imagen radiográfica (causada por el movimiento del paciente o del órgano). Algunas unidades tienen programas anatómicos integrados para ayudar a los tecnólogos a determinar las cantidades de dosis adecuadas (1,4,7)

Suministros para usar la tecnología: En la **Tabla 1** se identifican las partes o accesorios que hacen parte del dispositivo medico como componentes o suministros para su funcionamiento.



Tabla 1. Componentes equipo Rayos X

Parte	Descripción
Mesa radiológica	Pueden ser fijas o basculantes, deben ser resistentes para soportar pacientes con pesos elevados, permitir diferentes tipos de movimientos, radiolúcidas para permitir el paso de los rayos. Debajo de la mesa se encuentra el “Bucky” portachasis puede ser de mesa o pared, sujeta el chasis que tiene adentro la película radiográfica y la rejilla antidifusora, debe permitir desplazar el chasis de un lugar a otro. Las rejillas antidifusoras formadas por láminas de plomo previenen la radiación dispersa (6,8)
Generador de alta tensión	Cómo su nombre lo indica tiene como función generar corrientes y voltajes elevados al tubo necesarios para la formación de rayos X (8).
Tubo de rayos X	Componente principal del equipo puesto que es donde se genera la radiación electromagnética, está conformado por un ánodo y cátodo insertado en una ampolla de vidrio que mantienen diferencia de potencial, la capacidad de alta tensión del tubo está entre 120-150 Kv (6,8)
Panel de control	Puede ser análogo o digital, la mayoría de los equipos permiten graduar los valores de tensión y de corriente tiempo (mAs) y escoger el tipo de foco (fino o grueso); el obturador (sistema de disparo) cuenta con 2 posiciones, rotación del ánodo y otra para realizar el disparo, selector de exposición (Bucky, mural o mesa), algunos tienen preestablecidas las regiones del cuerpo a estudiar (8).
Colimador	Protege al paciente al confinar la forma y el tamaño del haz de rayos X, disminuye la radiación dispersa, permite ajustar y dirigir de acuerdo a la región anatómica de interés, reduce la dosis y mejora la calidad de la imagen (2,8).
Carcasa	Proporciona protección contra alto voltaje, calor y la radiación para el tubo de rayos X. La carcasa de metal, que está conectada a tierra eléctricamente y bien aislada, permite que el tubo resista hasta 150 kv (2).
Rejillas radiográficas	Tiras de lámina de plomo intercaladas con aluminio o plástico, permiten que el tubo de rayos X se incline a lo largo de la rejilla sin pérdida de radiación primaria (2).
	Película: Receptor de imagen de equipos análogos, posee dos pantallas intensificadoras a cada lado compuestas por un material fluorescente que al incidir sobre él los rayos X son transformados en fotones de luz que a su vez inciden sobre la película para formar la imagen radiográfica (2,8).



Película o detector digital	<p>Detectores digitales: En un sistema digital los rayos X emergen del paciente y alcanzan un detector, a diferencia del sistema analógico de chasis con película-pantalla.</p> <p>Existen diferentes tecnologías de detección digital: aquellas que usan placas de fósforo fotoestimulable, llamadas radiografía computada (CR); y las basadas en detectores electrónicos, comúnmente referidas como radiografía digital (DR)</p>
-----------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Fuente IETS a partir de <https://www.ecri.org/components/HPCS/Pages/Radiographic-Systems,-General-Purpose.aspx?tab=2>

Condiciones especiales y recomendaciones de uso: los rayos X emiten radiación ionizante, la cual es un tipo de radiación que puede dañar tejido vivo, es importante tener en cuenta la relación que existe entre los riesgos, la dosis y el tiempo de la radiación, el riesgo aumenta con la cantidad de exposición acumulada durante toda la vida, dosis altas de radiación pueden llegar a lesionar la piel, el cristalino e incluso provocar la muerte después de cierto tiempo de producida la radiación (6), con dosis de radiaciones bajas, el riesgo es menor puesto que hay más probabilidades que se reparen los daños, sin embargo existe un riesgo a largo plazo de aparición de cáncer dado que puede tardar años para que aparezca, el riesgo es mayor para los niños y los adolescentes puesto que son más sensibles a la radiación que los adultos (9).

Incidentes y eventos adversos: después de realizar la búsqueda en la base de datos proporcionada por el INVIMA, se encuentran las alertas sanitarias y los eventos o incidentes asociados a sistemas de rayos X desde el año 2015-2019 en Colombia en la **Tabla 2**.

- **Alertas sanitarias**

Las alertas sanitarias tienen como propósito informar cualquier situación de riesgo potencial que pueda conllevar a que se presenten potenciales eventos adversos serios sobre los pacientes o usuarios, a continuación, se mencionan algunas.

Tabla 2. Alertas sanitarias relacionadas a sistema de rayos X.

Informe de Seguridad	DM	Descripción
DI1902-122	Sistema de Rayos X cardiovascular Allura Xper Philips	El fabricante informa que si se usa un interruptor de pedal frecuentemente en una alfombra antifatiga, en una superficie no plana o en el pedestal, los pedales del interruptor pueden doblarse, resultando en una incapacidad intermitente o continua para hacer imágenes o exposiciones de fluoroscopia en vivo.
DI1904-342	Sistema de Rayos X Convencional	El fabricante informa que se puede presentar un



	Móvil Philips	movimiento inesperado, que solo se podrá detener al activar la parada de emergencia.
DI1904-472	Equipo de rayos X para cirugía arco en C Siemens	El fabricante informa que cuando se utiliza el equipo de forma continuada a tensiones de hasta 125 KV durante un periodo de tiempo prolongado aumenta el desgaste de los componentes de generación de la radiación, además el riesgo que se produzca un fallo prematuro del monobloque y pérdida de imágenes de rayos X.
DI1907-781	Sistema de rayos X cardiovascular Allura Xper Philips	El fabricante ha detectado que bajo determinadas condiciones, al realizar un procedimiento utilizando el modo de control de cine, el software de control automático de exposición puede configurar los factores de la técnica de forma que las emisiones de radiación resultan demasiado bajas para obtener imágenes de diagnóstico útiles.
DI1907-851	sistema de rayos X arcos móviles en "C" General Electric	El fabricante ha detectado que una placa del sistema dentro del brazo en "C" puede fallar, de presentarse dicha situación se perdería la funcionalidad de imágenes.
DI1907-785	Sistema de rayos X Samsung	El fabricante informa que ha detectado un problema relacionado con el funcionamiento del gancho de seguridad en la columna que da apoyo al brazo, consiste en la posibilidad de daño corporal en caso de que el cableado de la columna se rompa.
DI1908-904	Sistema digital de rayos X y de radiografía Agfa	El fabricante informa que ha detectado que el equipo referenciado puede presentar un movimiento no intencionado de la suspensión del techo después de soltar el botón "Auto-center", lo cual ocasionaría un alto impacto mecánico por presión excesiva del equipo sobre el paciente.
DI1810-940	Sistema de Rayos X Digital Carestream	El fabricante informa potencial mal funcionamiento de la columna de elevación del soporte del techo, los cables de sujeción pueden romperse ocasionando que el brazo se caiga durante la colocación del paciente.

Fuente: Base de datos INVIMA

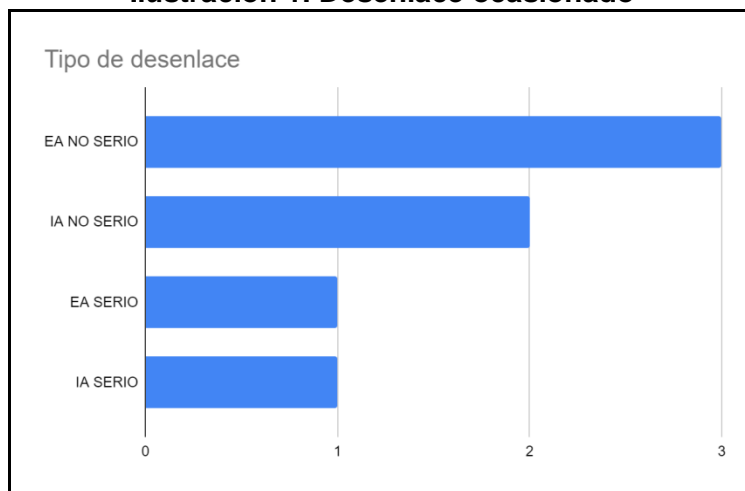
● Eventos e incidentes adversos

Se encuentran 7 reportes en Colombia de eventos e incidentes adversos asociados a equipos de rayos X. En la **Ilustración 1**, se puede evidenciar que uno de los



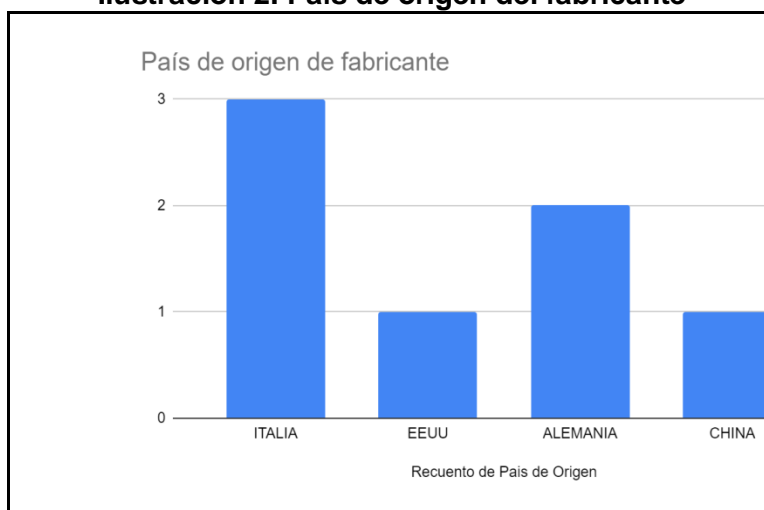
reportes es de un evento adverso serio (EA SERIO) tres de los reportes estas asociados a eventos adversos no serios (EA NO SERIO); los casos reportados corresponden a equipos fabricados en Italia por Intermedical y Alemania por Siemens y Philips, ver **Ilustración 2**.

Ilustración 1. Desenlace ocasionado



Fuente IETS a partir de base de datos INVIMA

Ilustración 2. País de origen del fabricante



Fuente IETS a partir de base de datos INVIMA

Equipos de Rx con permiso de comercialización.

Después de realizar la búsqueda en la base de datos del INVIMA de registros sanitarios, se encontraron 49 equipos de rayos X con permiso de comercialización en Colombia (**Tabla**



4) , es importante mencionar que la búsqueda se realiza con las palabras “Sistema de rayos X” y “Equipo de rayos X” filtrando por grupo, médico quirúrgico y por nombre del producto.

Tecnologías relacionadas con los rayos X

La aplicación de rayos X en la medicina ha permitido avances en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades. A través de diversos dispositivos médicos que brindan información importante del cuerpo se ha logrado adquirir imágenes que permiten detectar, caracterizar y dar tratamiento a diferentes partes del cuerpo, algunos de ellos se mencionan a continuación (**Tabla 3**).

Tabla 3. Dispositivos médicos que utilizan rayos X

Tecnología	Aplicación	Descripción
Mamografía	Diagnóstica	Sistema de diagnóstico de rayos x, para caracterizar masas mamarias y guiar procedimientos como aspiraciones con aguja y biopsias, proporciona imágenes de la glándula mamaria en 2D y 3D (6,10).
Tomografía	Diagnóstica	Técnica radiográfica de diagnóstico no invasiva que permite la toma de imágenes de cualquier parte del cuerpo, implica la reconstrucción de un plano tomográfico del cuerpo (un corte) a partir de una gran cantidad de mediciones de absorción de rayos X recogidas durante una exploración alrededor de la periferia del cuerpo (6,11).
Fluoroscopia	Diagnóstica	Se realiza generalmente con un tubo de rayos x que se encuentra bajo la mesa de exploración para adquirir imágenes en tiempo real que son proyectadas a un monitor de televisión (12).
Angiógrafo	Diagnóstica	Sistema de diagnóstico que incluye una gran variedad de configuración de equipos de rayos X fluoroscópicos. Es la modalidad predominante de obtención de imágenes vasculares porque proporciona imágenes en tiempo real de los vasos sanguíneos y la actividad de los órganos vasculares para evaluar la permeabilidad de los vasos sanguíneos después de un traumatismo, enfermedad o cirugía (13).
		Utiliza una fuente de rayos X de energía dual para evaluar la densidad mineral ósea y el contenido mineral óseo en el esqueleto axial. El propósito principal de estas mediciones no invasivas es detectar disminuciones cuantitativas en la masa ósea relacionadas con enfermedades óseas



Densitómetro óseo	Diagnóstica	metabólicas como la osteoporosis y evaluar la eficacia del tratamiento (14).
Unidades radiológicas dentales	Diagnóstica	Se utilizan para obtener imágenes de la dentición, la anatomía dental individual y los problemas dentales en pacientes adultos y pediátricos, así como para la planificación y evaluación de ortodoncia (15).
Acelerador lineal (LINACS)	Terapéutica	Se utilizan en la radioterapia de haz externo para tratar el cáncer. Los Linacs emiten un haz bien definido de radiación de fotones de rayos X uniformemente intensos a diferentes energías, dependiendo del acelerador. Las unidades de cobalto y los linacs de baja energía se utilizan principalmente para tratar el cáncer de huesos y los tumores de cabeza, cuello y mama. Los linacs de alta energía se utilizan para tratar neoplasias profundas y tumores de la pelvis y el tórax (16).

Fuente: Base de datos Invima

Aplicaciones

Unidades radiográficas de tórax: las unidades de radiografía de tórax se utilizan para obtener imágenes radiográficas del tórax, el procedimiento de imágenes radiográficas médicas que se realiza con más frecuencia en el mundo. Las imágenes producidas se utilizan para diagnosticar trastornos pulmonares como infecciones agudas y neoplasias malignas crónicas; para indicar si se necesitan pruebas de diagnóstico adicionales, como la tomografía computarizada; y para obtener imágenes de objetos inhalados (5).

Tabla 4. Registros sanitarios otorgados por INVIMA

Registro sanitario (RS)	Vencimiento	Titular	DM
INVIMA 2019EBC-0003260-R1	2029-07-16	GE HEALTHCARE COLOMBIA S.A.S.	SISTEMA DE RAYOS X ARCOS MOVILES EN "C" GENERAL ELECTRIC.
INVIMA 2020EBC-0004580-R1	2030-04-03	RAYOS X TECNOLOGÍA RADIOLOGICA S.A.S	SISTEMA CONVENCIONAL DE RAYOS X - SISTEMA DE RAYOS X, PARTES Y ACCESORIOS RTR
INVIMA 2019EBC-0005021-R1	2029-10-15	PHILIPS MEDICAL SYSTEMS NEDERLAND	SISTEMA DE RAYOS X DIGITAL DIAGNOST PHILIPS



		B.V.	
INVIMA 2011EBC-0008306	2021-12-20	GILMEDICA S.A.	SISTEMA DE RAYOS X ARCO EN C WANDONG MEDICAL,
INVIMA 2011EBC-0008115	2021-11-17	GILMEDICA S.A.	SISTEMA DE RAYOS X DIGITAL WANDONG MEDICAL, ACCESORIOS Y REPUESTO
INVIMA 2011EBC-0008352	2021-12-23	C.R. EQUIPOS S.A	SISTEMA DE RAYOS X MÓVIL, ACCESORIOS Y REPUESTOS. POSKOM
INVIMA 2013EBC-0009841	2023-05-06	INTELNET MEDICA S.A.S	SISTEMA DE RAYOS X ARCO EN C – FLUOROSCOPIA
INVIMA 2013EBC-0010436	2023-10-07	DENTAL GROUP INC S.A.S.	SISTEMA DE RAYOS X FLUOROSCOPIA, DE USO GENERAL, PORTABLE, DIGITAL, SOFTWARE (ACTUALIZACIONES), ACCESORIOS Y REPUESTOS
INVIMA 2014EBC-0011484	2024-07-09	RAYOS X TECNOLOGÍA RADIOLÓGICA S.A.S.	SISTEMA DE RAYOS X JPI
INVIMA 2014EBC-0011277	2024-05-20	INNOVAMED LTDA.	SISTEMA DE RAYOS X DIAGNÓSTICO
INVIMA 2014EBC-0011673	2024-08-14	AGFA GEVAERT COLOMBIA LTDA	INSTRUMENTOS MÉDICOS CON RAYOS -X Y SOFTWARE ASOCIADOS - D2RS, DX-D800 - SISTEMA DE RAYOS X
INVIMA 2014EBC-0011658	2024-08-08	GONZALEZ ZULUAGA JAIME ALBERTO /EQUIMEDICOS	SISTEMA DE RAYOS X, DIAGNOSTICO, MÓVIL, ANÁLOGO
INVIMA 2014EBC-0012010	2024-10-31	SOLUCIONES MÉDICAS COMERCIAL S.A. DE C.V.	SISTEMA DRX ASCEND/ SISTEMA DE RAYOS X DIGITAL DIRECTO PARA TOMAS DE ESTUDIOS RADIOLÓGICOS
INVIMA 2015EBC-0013101	2025-06-12	SOPORTE VITAL S.A.	SISTEMA MÓVIL DE X-RAYO/ SISTEMA DE RAYOS X
INVIMA 2015EBC-0013408	2025-08-19	ECO AMERICA S.A.S.	SISTEMA DE RAYOS X
INVIMA 2015EBC-0013794	2025-10-19	SOLUCIONES MÉDICAS COMERCIAL S.A. DE C.V.	SISTEMA DE RAYOS X CARESTREAM DRX - EVOLUTION / SISTEMA



			ESTACIONARIO DE RAYOS X
INVIMA 2016EBC-0014851	2026-06-21	QUIRURGIL S.A.S	SISTEMA DE RAYOS X DIAGNOSTICO, TOMÓGRAFO COMPUTARIZADO HDX
INVIMA 2016EBC-0014902	2026-07-07	SOLUCIONES MÉDICAS COMERCIAL S.A DE C.V.,	SISTEMA DE RAYOS X - MOTION MOBILE X-RAY SYSTEM - SISTEMA DE RAYOS X MOVIL
INVIMA 2016EBC-0014905	2026-07-07	QUIRURGIL S.A.S.	CLINODIGIT OMEGA SYSTEM - ITALRAY / SISTEMA DE RAYOS X
INVIMA 2016EBC-0015486	2026-11-16	QUIRURGIL S.A.S.	SISTEMA DE RAYOS X, X- FRAME/ SISTEMA DE RAYOS X
INVIMA 2017EBC-0015827	2027-01-24	SG HEALTHCARE CO; LTD	SISTEMA DE RAYOS X, DE DIAGNÓSTICO, DE USO GENERAL, ANÁLOGO
INVIMA 2017EBC-0016335	2027-05-24	BMK OPTICAL EQUIPMENT LTDA.	SISTEMA DE RAYOS X CONVENCIONAL
INVIMA 2017EBC-0016459	2027-06-21	VATECH CO, LTD.	SISTEMA DE RAYOS X, DIAGNOSTICO, PORTATIL ANÁLOGO
INVIMA 2017EBC-0017397	2027-12-27	SG HEALTHCARE CO.,LTD	SISTEMA DE RAYOS X, DIAGNOSTICO, PROPÓSITOS GENERALES, PORTATIL,ANALOGO /
INVIMA 2018EBC-0017476	2028-01-17	ANDES MED S.A.S.	SISTEMA DE RAYOS X FLUOROSCOPIA DE PROPÓSITO GENERAL, MÓVIL, DIGITAL
INVIMA 2018EBC-0017455	2028-01-02	ANDES MED S.A.S.	SISTEMA DE RAYOS X PARA DIAGNÓSTICO, PORTÁTIL, ANÁLOGO
INVIMA 2018EBC-0017705	2028-03-07	ANDES MED S.A.S.	SISTEMA DE RAYOS X MAMOGRAFICO
INVIMA 2018EBC-0018122	2028-06-06	M&D MEDICAL DEVICES S.A.	SISTEMA DE RAYOS X FLUOROSCOPIO DE USO GENERAL, MÓVIL, DIGITAL
INVIMA 2018EBC-0017900	2028-04-17	ET SERVICES S.A.S	SISTEMA DE RAYOS X
INVIMA 2019EBC-	2029-07-05	TECNICA ELECTRO	SISTEMA DE RAYOS X



0020047		MEDICA S.A.	
INVIMA 2020EBC-0021915	2030-08-04	OG INGENIERIA MEDICA S.A.S	SISTEMA DE RAYOS X, ABSORCIÓN MÉTRICA ÓSEA
INVIMA 2020EBC-0021535	2030-04-20	RAYOS X TECNOLOGÍA RADIOLÓGICA S.A.S.	SISTEMA DE RAYOS X DE DIAGNÓSTICO
INVIMA2019EBC-0002444-R1	2029-11-13	SIEMENS HEALTHCARE S.A.S	EQUIPO DE RAYOS X MÓVIL SIEMENS/ EQUIPO DE RAYOS X MÓVIL
INVIMA 2019EBC-0003588-R1	2029-11-07	TOP MEDICAL SYSTEMS S.A	EQUIPO DE RAYOS X CONVENCIONAL
INVIMA 2010EBC-0005667	2020-10-01	L.A.S. ELECTROMEDICINA S.A.S.	EQUIPO DE RAYOS X FIJO MODELOS AM1 Y AM2
INVIMA 2010EBC-0006200	2020-10-01	C.R. EQUIPOS SA	EQUIPO MÓVIL DE RAYOS X DE ALTA FRECUENCIA,
INVIMA 2010EBC-0006304	2020-09-15	SOPORTE VITAL S.A.	EQUIPO DE RAYOS X MÓVIL PERLONG MEDICAL
INVIMA 2011EBC-0006884	2021-02-15	ARIBEX INC.	EQUIPO DE RAYOS X ARIBEX
INVIMA 2011EBC-0007552	2021-07-15	JOMEDICAL S.A.S	EQUIPO DE RAYOS X PORTATIL INTERMEDICAL
INVIMA 2011EBC-0008353	2021-12-23	LIBCOM DE COLOMBIA SAS	SISTEMA RADIOGRÁFICO UNIVERSAL MOTORIZADO PARA APLICACIONES GENERALES - EQUIPO DE RAYOS X
INVIMA 2012EBC-0008864	2022-06-28	REPRESANDER S.A.	EQUIPO DE RAYOS X MÓVIL GMM
INVIMA 2013EBC-0009710	2023-04-03	PARAMEDICOS S.A.	EQUIPO DE RAYOS X
INVIMA 2013EBC-0010234	2023-08-20	SHIMADZU LATIN AMERICA S.A	EQUIPO DE RAYOS X, ACCESORIOS Y REPUESTOS
INVIMA 2015EBC-0013602	2025-09-08	PROMED COLOMBIA SAS	EQUIPO RADIOGRÁFICO DE ALTA FRECUENCIA DE RADIO-X / EQUIPO DE RAYOS X
INVIMA 2016EBC-0015130	2026-08-31	SONOCARE SAS	SISTEMA DE RADIOGRAFÍA DIGITAL/ EQUIPO DE RAYOS X



INVIMA 2016EBC-0014967	2026-07-25	INTECMEDICS S.A.S. INGENIERIA Y SISTEMAS MÉDICOS	EQUIPO DE RAYOS X DIGITAL DE ALTA FRECUENCIA SISTEMA DE ARCO EN C
INVIMA 2018EBC-0019153	2028-12-26	TOP MEDICAL SYSTEMS S.A	EQUIPO DE RAYOS X
INVIMA 2019EBC-0020440	2029-09-17	TOP MEDICAL SYSTEMS S.A.	EQUIPO DE RAYOS X
INVIMA 2020EBC-0021517	2030-04-14	DE GOTZEN S.R.L	EQUIPO DE RAYOS X X-MIND PRIME, ACCESORIOS Y REPUESTOS

Fuente: Registros sanitarios Invima

Referencias

1. S. C. Bushong, *Manual de Radiología Para Técnicos: Física, Biología Y Protección Radiológica*. Elsevier Health Sciences, 2017.
2. "Radiographic Systems, General-Purpose." [Online]. Available: <https://www.ecri.org/components/HPCS/Pages/Radiographic-Systems,-General-Purpose.aspx?tab=2>. [Accessed: 21-Aug-2020]
3. M. Salud, "Decreto 4725 de 2005," *Ministerio de Salud y Protección Social*, 2005.
4. "Radiographic Units, Mobile." [Online]. Available: <https://www.ecri.org/components/HPCS/Pages/Radiographic-Units,-Mobile.aspx?tab=2>. [Accessed: 20-Aug-2020]
5. "Log In." [Online]. Available: <https://www.ecri.org/components/HPCS/Pages/Radiographic-Units,-Chest.aspx?tab=2>. [Accessed: 20-Aug-2020]
6. Mora Frenk Julio, Barajas Ruelas Enrique, Berumen Velazquez Adriana, "Guía tecnológica N° 32 Rayos X, sistema," *CENETEC SALUD*, Apr. 2006 [Online]. Available: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/biomedica/guias_tecnologicas/32gt_rayosX.pdf
7. "Unidades radiográficas móviles." [Online]. Available: <http://www.elhospital.com/temas/Unidades-radiograficas-moviles+8087747?pagina=2>. [Accessed: 20-Aug-2020]
8. I. Fleitas Estevez, R. de la Mora Machado, and H. J. González Correa, "Guía de gestión e incorporación de tecnología: radiología de propósitos generales: guía de gestión e incorporación de tecnología," in *Guía de gestión e incorporación de tecnología: radiología de propósitos generales: guía de gestión e incorporación de tecnología*, 2009, pp. 50–50.
9. "Radiaciones ionizantes: efectos en la salud y medidas de protección." [Online].



- Available: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/ionizing-radiation-health-effects-and-protective-measures>. [Accessed: 21-Aug-2020]
10. "Scanning Systems, Ultrasonic, Mammographic." [Online]. Available: <https://www.ecri.org/components/HPCS/Pages/Scanning-Systems,-Ultrasonic,-Mammographic.aspx?tab=2>. [Accessed: 20-Aug-2020]
 11. "CT Scanners." [Online]. Available: <https://www.ecri.org/components/HPCS/Pages/CT%20Scanners.aspx>. [Accessed: 20-Aug-2020]
 12. "Log In." [Online]. Available: <https://www.ecri.org/components/HPCS/Pages/Radiographic-Fluoroscopic-Systems,-General-Purpose.aspx?tab=2>. [Accessed: 20-Aug-2020]
 13. "Radiographic/Fluoroscopic Systems, Angiography/Interventional; Cardiovascular." [Online]. Available: <https://www.ecri.org/components/HPCS/Pages/Radiographic-Fluoroscopic-Systems,-Angiography.aspx>. [Accessed: 21-Aug-2020]
 14. "Densitometers, Bone, Dual-Energy Absorptiometry; Ultrasonometers, Bone." [Online]. Available: <https://www.ecri.org/components/HPCS/Pages/Densitometers,-Bone.aspx?tab=2>. [Accessed: 21-Aug-2020]
 15. "Radiographic Units, Dental; Radiographic Systems, Digital, Dental." [Online]. Available: <https://www.ecri.org/components/HPCS/Pages/Radiographic-Units,-Dental;-Radiographic-Systems,-Digital,-Dental.aspx?tab=2>. [Accessed: 21-Aug-2020]
 16. "Linear Accelerators; Radiotherapy Units, Cobalt." [Online]. Available: <https://www.ecri.org/components/HPCS/Pages/Linear-Accelerators;-Radiotherapy-Units,-Cobalt.aspx?tab=2>. [Accessed: 21-Aug-2020]

8.2 TOMÓGRAFO COMPUTARIZADO

El tomógrafo computarizado (TC) es un equipo diagnóstico que mediante técnicas radiográficas no invasivas produce imágenes transversales delgadas del cuerpo humano a partir de una gran cantidad de mediciones de absorción de rayos X recogidas en un plano del cuerpo. Con el TC se obtienen imágenes de las diversas estructuras anatómicas con densidades variables, es clínicamente útil en una amplia variedad de exámenes por imágenes, incluidos columna, cabeza, gastrointestinales y vasculares, permite el diagnóstico de, anomalías del cerebro y médula espinal, tumores cerebrales y accidentes cerebro vasculares, sinusitis, aneurisma de aorta, infecciones torácicas, enfermedades de órganos como el hígado, los riñones y los nódulos linfáticos del abdomen entre otros.

Clasificación tecnológica: debido a la variedad de aplicaciones, distintas organizaciones han determinado clasificar teniendo en cuenta su función; el sistema universal de nomenclatura para dispositivos médicos, del instituto ECRI, UMDNS (Universal Medical Device



Nomenclature System) clasifica el Tomógrafo Computarizado con la siguiente codificación (1).

- Sistemas de escaneo, tomografía computarizada [13-469]
- Sistemas de escaneo, tomografía computarizada, axial, de cuerpo completo [15-956]
- Sistemas de escaneo, tomografía computarizada, axial, cabezal [15-955]
- Sistemas de escaneo, tomografía computarizada, espiral [18-443]

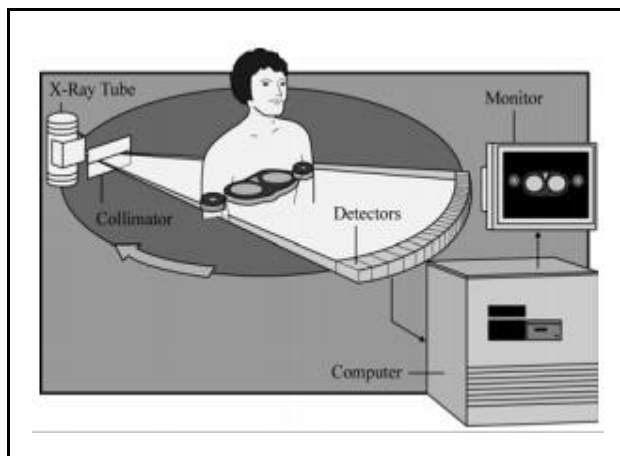
En Colombia actualmente no se cuenta con estándar semántico para DM; conforme al decreto 4725 del 2005, el TC está clasificado como DM activo destinado a emitir radiaciones ionizantes, con fines diagnósticos y de riesgo alto IIB (2).

Principios de Operación

El sistema de TC fue creada por el ingeniero Geoffrey Hounsfield en Londres, Inglaterra y el físico norteamericano Allan Cormack, desarrollaron un método matemático para reconstruir las imágenes obtenidas de la información transmitida por los rayos X, por esto el nombre de unidades Hounsfield, que determinan la densidad de los tejidos del cuerpo al paso de los rayos X por secciones desde diferentes ángulos; con estas mediciones los computadores mediante un software apropiado reconstruyen las imágenes del interior del cuerpo (3).

El equipo cuenta con una fuente de rayos X y un detector montados al lado opuesto sobre un soporte giratorio alrededor de un eje axial, el flujo de electrones generados por el tubo choca bruscamente contra una placa de metal ubicada al frente del tubo de rayos X en este instante se emite radiación electromagnética a frecuencias muy grandes que atraviesan una delgada sección del cuerpo en forma de abanico fino (**Ver Ilustración 3**); una columna de detectores se encarga de recibir la radiación. La ubicación del tubo de rayos X determina la dirección de giro, cuando el detector y el tubo de rayos X giren 360° completamente la emisión de radiación terminará (3); cada una de las estructuras corporales presentan diferentes niveles de absorción de radiación, la resolución de los detectores capta estos niveles de radiación y a partir de ahí el computador puede reconstruir la imagen basada en la intensidad de radiación detectada. A cada una de estas imágenes se le conoce con el nombre de corte (4).

Ilustración 3. Funcionamiento TC



Suministros para usar la tecnología: dos principales componentes de un TC son la fuente de rayos X, el pórtico o gantry, la mesa y la computadora de control, cada uno de ellos cumple una función importante que permite el correcto y completo funcionamiento del dispositivo (**Tabla 5**)

Tabla 5. Componentes de un TC

Parte	Descripción
Fuente de rayos X	Componente principal del equipo puesto que es donde se genera la radiación electromagnética, generalmente tiene un ánodo giratorio y es capaz de resistir las altas cargas de calor generadas durante la adquisición rápida de múltiples cortes (1).
Pórtico o Gantry	<p>Lugar físico donde es introducido el paciente para realizar el estudio, dentro de él se encuentra, el tubo de rayos X, el generador de rayos X, el sistema detector, los colimadores y el marco giratorio. La mayoría de los detectores de estado sólido están hechos de materiales cerámicos que producen luz cuando se exponen a radiación ionizante.</p> <p>Los colimadores están alineados para minimizar la dispersión de la radiación y definir correctamente el haz de rayos X para la exploración (1).</p>
Mesa	Puede adaptarse a varias posiciones dependiendo del tipo de estudio, permite mover al paciente hacia el pórtico y se va desplazando a medida que los rayos X pasan a través del paciente hacia los detectores (1).
Computadora de control	Adquiere y procesa datos enviados por el detector para formar la imagen, controla la producción de rayos X, los movimientos del pórtico, los movimientos de la



mesa y la visualización y el almacenamiento de imágenes (1).

Fuente IETS a partir de

<https://www.ecri.org/components/HPCS/Pages/CT%20Scanners.aspx?tab=2>

Tipos de TC

Los diferentes tipos de TC existentes dependen de la evolución tecnológica que han tenido en el transcurso del tiempo se conoce cómo generaciones descritas a continuación.

- Primera generación (Traslación/Rotación, detector único): El tubo de rayos X y un único detector se trasladan y rotan a lo largo del paciente, son necesarios 5 minutos para completar el rastreo (4,5).
- Segunda generación (Traslación/Rotación, múltiples detectores): El detector gira simultáneamente con el tubo, utiliza un haz de rayos X en forma de abanico, se incorporan de 10 a 30 detectores lo que reduce el tiempo de escaneo hasta 2 minutos, sin embargo presenta problemas debido a la alta radiación dispersa (4,5).
- Tercera generación (Rotación/Rotación): El tiempo de escaneo disminuye a 2-3 segundos, gracias a que el tubo de rayos X y los detectores realizan movimiento de rotación 360° alrededor del paciente. En esta generación los detectores son curvos y aumenta la cantidad de estos (4,5).
- Cuarta generación se conocen dos modelos:
 - Rotación/Estacionario: Mantiene el tiempo de escaneo de la anterior generación, se caracteriza porque únicamente el tubo de rayos X presenta movimiento, el número de detectores aumentó significativamente cuenta aproximadamente con 8000 que se encuentran formando un anillo alrededor del paciente, gracias a ello se pueden capturar dos o más cortes en cada giro que realiza el tubo. Sin embargo, la dosis de radiación y el costo se incrementa debido al número de detectores (4,5).
 - Rotación/Nutación: utiliza un anillo de detectores, pero en este caso el tubo de rayos X gira por fuera del anillo y los detectores realizan un movimiento de nutación (oscilación de pequeña amplitud del eje de rotación) para permitir el paso del haz de rayos X, con este tipo de TC se han obtenido exploraciones de muy alta resolución en tan sólo un segundo (5).
- La quinta generación propone adelantos para disminuir la dosis de radiación y mejorar la calidad de la imagen, se pretende generar nuevos movimientos para los detectores y el tubo de rayos X (4).

Todos los escáneres modernos son TC multicorte, el tubo de rayos X y el detector giran simultáneamente, el detector en tres dimensiones contiene de 16 a 320 filas de detectores, cada fila contiene cientos de elementos por fila a lo largo del arco (ejes x / y) y hasta 320



filas a lo ancho (eje z) del detector. Cuando se utiliza un escáner de TC multicorte, el ancho de corte se elige combinando datos de filas adyacentes a través del detector en el eje z. Un mayor número de cortes permite una adquisición más rápida; a medida que aumenta la velocidad de adquisición, también lo hace la capacidad de obtener imágenes de órganos en movimiento. Además, se pueden adquirir los datos necesarios para la reconstrucción de vóxeles isométricos más rápido que los escáneres de un solo corte. Esto significa que se pueden reconstruir volúmenes más grandes (por ejemplo, órganos completos) con la misma resolución espacial en las tres dimensiones (1).

Condiciones especiales y recomendaciones de uso: la radiación ionizante proveniente de la exposición a rayos X genera daños en la células a tal grado que ocasionen su muerte (efectos somáticos) y en ocasiones puede generar mutaciones que son transmitidas genéticamente (efectos genéticos secundarios) (4). La TC utiliza algunas de las dosis de radiación más altas de todos los métodos de diagnóstico por imágenes, y el hecho de que la TC multicorte tenga el potencial de aumentar estas dosis se suma a la necesidad de alguna forma de control automático de la dosis. Se ha informado un mayor riesgo de cáncer inducido por radiación en pacientes pediátricos porque la TC se usa cada vez más para examinar estas poblaciones (1).

Incidentes y eventos adversos: después de realizar la búsqueda en el INVIMA, se encuentran las siguientes alertas sanitarias y eventos o incidentes asociados a TC desde el año 2015-2019 en Colombia.

- **Alertas sanitarias**

Las alertas sanitarias tienen como propósito informar cualquier situación de riesgo potencial que pueda conllevar a que se presenten potenciales eventos adversos serios sobre los pacientes o usuarios, a continuación, se mencionan algunas (**Tabla 6**).

Tabla 6. Alertas sanitarias relacionadas a sistema de rayos X

Informe de Seguridad	DM	Descripción
DI1901-31	Sistemas de tomografía computarizada y emisión de positrones PET/CT de Philips	El fabricante informa que el proveedor de las PCBA notificó que los componentes de las tarjetas pueden contener plomo, excediendo lo permitido por la directiva europea de sustancias peligrosas RoHS (Restriction of Hazardous Substances), estos PCBA se utilizan en el ensamblaje del Gantry.
DI1903-292	Tomógrafo computarizado Somatom Siemens	El fabricante informa que ha detectado casos en donde las posiciones de (Inicio/Fin) planeadas para un escaneo Dual Spiral Dual Energy no son especificadas en una cuadrícula de 0,5 mm (es decir, redondeada a medio milímetro), la primera exploración se cancelará poco después de comenzar y ambas



		exploraciones se volverán a cargar automáticamente. Esto podría conllevar a que sea necesario repetir el procedimiento, exponiendo al paciente a dosis adicionales de rayos X, además de ocasionar retrasos en la atención
DI1906-631	Sistemas de tomografía computarizada y emisión de positrones PET/CT Philips	El fabricante ha detectado que puede haber espacios entre las cubiertas frontal y posterior del gantry de los equipos referenciados, esto puede hacer que las esquinas de las cubiertas no encajen con la forma de las cubiertas del cilindro y pueden sobresalir a lo largo del diámetro de este, ocasionando que los accesorios choquen contra las cubiertas o que creen una zona en la que el paciente o los elementos que tenga conectados pudieran engancharse.

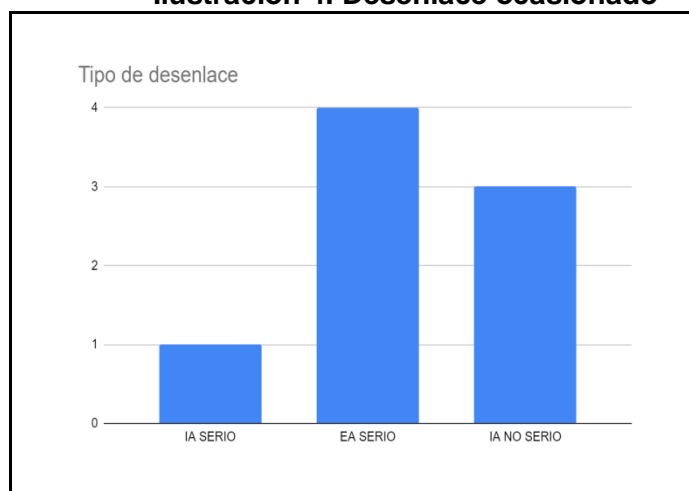
Fuente IETS a partir de base de datos INVIMA

- **Eventos adversos**

Se encuentran 8 reportes en Colombia de eventos e incidentes adversos asociados a TC. En la **Ilustración 4**, se puede evidenciar que cuatro de los reportes corresponden a eventos adversos serios (EA SERIO) tres están asociados a incidentes adversos no serios (IA NO SERIO); la mayoría de los casos reportados corresponden a equipos fabricados en Japón por Toshiba y Alemania por Siemens, ver **Ilustración 5**.

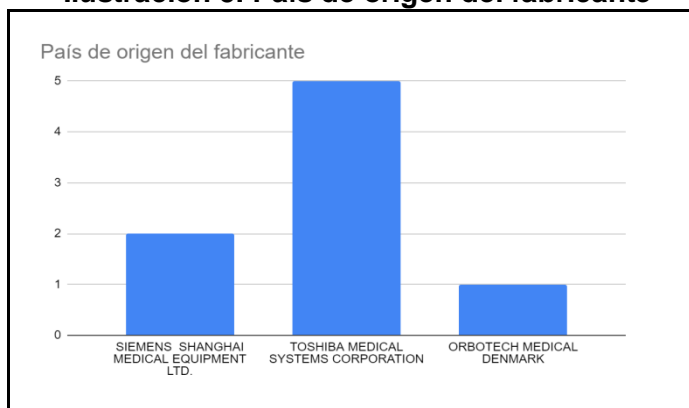


Ilustración 4. Desenlace ocasionado



Fuente IETS a partir de base de datos INVIMA

Ilustración 5. País de origen del fabricante



Fuente IETS a partir de base de datos INVIMA

Equipos de Rx con permiso de comercialización: después de realizar la búsqueda en la base de datos del INVIMA de registros sanitarios, se encontraron 29 TC con permiso de comercialización en Colombia (**Tabla 7**), es importante mencionar que la búsqueda se realiza con las palabras “Tomógrafo”, con y sin tilde y “Tomografía” filtrando por grupo, médico quirúrgico y por nombre del producto.

Aplicaciones avanzadas

- Angiografía por Tomografía Computarizada (ATC)

El aumento en la velocidad de adquisición de las imágenes ha permitido aplicaciones avanzadas por ejemplo en cardiología, una de las aplicaciones de la TC multicorte es la Angiografía por Tomografía Computarizada (ATC), permite obtener imágenes de los vasos



sanguíneos grandes que se utiliza para evaluar la estenosis de la arteria renal, la bifurcación carotídea y los aneurismas de la aorta abdominal.

La ATC tridimensional (3-D) se utiliza para evaluar los aneurismas antes y después de la operación, en la planificación de la angiografía y la cirugía posterior, y para complementar la angiografía convencional, la ecografía y la angiografía por resonancia magnética. Además, la tecnología de cuatro dimensiones (4-D) se puede utilizar para guiar la planificación de la radioterapia. Las imágenes médicas 4-D (4-DMI) y la radioterapia 4-D (4-DRT) tienen 3 dimensiones (x, y, z) más tiempo. Se utiliza para la caracterización del movimiento para proporcionar imágenes sin movimiento asociadas con diferentes fases de los ciclos cardíacos, respiratorios o de administración de radiación.

Las imágenes cardíacas son ahora una aplicación de TC estándar para sistemas de TC de 64 cortes o más. Los estudios sugieren que las tomografías computarizadas coronarias pueden detectar estenosis coronarias con tanta precisión como la angiografía coronaria y / o la ecografía intracoronaria (ICUS) la mayor parte del tiempo. Además, la TC multicorte se utiliza para detectar enfermedades presintomáticas mediante la identificación de placa coronaria. La importancia de estas capacidades es que la exploración coronaria por TC es el primer método no invasivo para visualizar, localizar y cuantificar la enfermedad coronaria y evaluar el riesgo. Esto permite al personal médico reconocer posibles complicaciones coronarias incluso cuando la angiografía y / o la UCI no son opciones. Sin embargo, la TC coronaria expone al paciente a altas dosis de radiación, a pesar de que los fabricantes han reducido significativamente la dosis en las imágenes cardíacas. Las necesidades de imágenes y la seguridad del paciente deben dictar la técnica de exploración.

- Tomografía por emisión de positrones (PET/TC)

La tomografía por emisión de positrones (PET) es una técnica de diagnóstico por imagen funcional que tiene como principales indicaciones clínicas la Neurología, la Cardiología y, especialmente, la Oncología (6). Es una técnica no invasiva que aporta información sobre la actividad bioquímica y fisiológica, a diferencia de las imágenes obtenidas por emisión de rayos X (incluida la TC), las imágenes por resonancia magnética (MRI) y la ecografía que sólo pueden proporcionar imágenes de las características anatómicas y la actividad fisiológica limitada de los órganos y tejidos (7).

La tecnología PET se basa en la obtención de imágenes tomográficas de la distribución tridimensional de radiofármacos de vida media corta. El radiofármaco más frecuentemente utilizado para realizar las exploraciones PET es la fluorodesoxiglucosa marcada con Flúor 18 (18FFDG) [6]. Los datos obtenidos durante un procedimiento de PET son de naturaleza funcional; se pueden adquirir imágenes de los procesos metabólicos, proporcionando información sobre la actividad bioquímica a nivel celular (7) .

Aplicaciones de la PET

- Detectar una patología temprana y medir la efectividad del tratamiento.
- Caracterizar los efectos de la enfermedad en los procesos bioquímicos mucho antes de que las exploraciones por RM o TC. Sin embargo, las imágenes de PET incluyen



muy pocos detalles anatómicos, por lo que a menudo se usan en combinación con imágenes de CT o MRI

- El uso predominante de PET / CT ayudar a las decisiones de estrategia de tratamiento inicial en el tratamiento oncológico

La PET/CT también es conocida como (7):

- Sistemas de exploración de tomografía computarizada/Tomografía por emisión de positrones
- Escáneres de isótopos
- Sistemas combinados PET / CT
- Sistemas de imágenes híbridos PET / CT
- Escáneres PET
- Cámaras de positrones
- Tomografía por emisión de positrones.

Tabla 7. Registros sanitarios otorgados por INVIMA

Dispositivo	Registro sanitario (RS)	Fecha de vencimiento	Titular
TOMÓGRAFO COMPUTARIZADO SOMATOM	INVIMA 2018EBC-0001864-R1	2028-12-26	SIEMENS HEALTHCARE S.A.S
TOMÓGRAFO COMPUTARIZADO POR EMISIÓN DE FOTÓN ÚNICO - SPECT	INVIMA 2020EBC-0001900-R1	2030-06-17	SIEMENS HEALTHCARE S.A.S
TOMÓGRAFO	INVIMA 2019EBC-0003569-R1	2029-10-15	TOP MEDICAL SYSTEMS S.A
TOMÓGRAFO, HILLMED, ACCESORIOS Y REPUESTOS	INVIMA 2010EBC-0006754	2020-12-21	LA MUELA S.A.S
TOMÓGRAFO DE COHERENCIA ÓPTICA TRIDIMENSIONAL 3D -	INVIMA 2011DM-0007181	2021-04-15	TOPCON MEDICAL SYSTEMS, INC
TOMOGRAFO OPTICO COHERENTE - SPECTRALIS	INVIMA 2014DM-0010909	2024-01-31	HEIDELBERG ENGINEERING GMBH
TOMÓGRAFO CONFOCAL DEL NERVO	INVIMA 2014DM-0011208	2024-05-08	-HEIDELBERG ENGINEERING
TOMÓGRAFO DENTAL VOLUMÉTRICO	INVIMA 2014EBC-0011609	2024-08-01	CHEMEDICAL S.A.S.
TOMÓGRAFO	INVIMA 2015EBC-0012668	2025-03-10	CEL X RAY S.A.S



TOMÓGRAFO	INVIMA 2016EBC-0015335	2026-10-19	SONOCARE SAS
TOMÓGRAFO DE COHERENCIA ÓPTICA	INVIMA 2017DM-0015867	2027-02-08	BMK OPTICAL EQUIPMENT LTDA
TOMÓGRAFO	INVIMA 2018EBC-0019097	2028-12-20	TOP MEDICAL SYSTEMS S.A.
TOMOGRAFO OPTICO COHERENTE	INVIMA 2018DM-0018260	2028-07-09	KAIKA SAS
TOMÓGRAFO DE COHERENCIA ÓPTICA	INVIMA 2018DM-0018407	2028-08-08	ANDREC CORPORATION S.A.
TOMÓGRAFO DE COHERENCIA ÓPTICA	INVIMA 2018DM-0018500	2028-08-23	ROCOL INTERNATIONAL S.A.S
TOMÓGRAFO DE COHERENCIA ÓPTICA	INVIMA 2019DM-0019600	2029-04-02	US OPHTHALMIC LLC
TOMÓGRAFO DE COHERENCIA ÓPTICA ESPECTRAL	INVIMA 2019DM-0020717	2029-11-05	ANDREC CORPORATION S.A.
TOMÓGRAFO COMPUTARIZADO	INVIMA 2020EBC-0021771	2030-06-19	DIGIDENT S.A.S.
TOMÓGRAFO DE SEGMENTO ANTERIOR	INVIMA 2020DM-0020964	2030-01-03	ANDREC CORPORATION S.A.
TOMÓGRAFO POR EMISIÓN DE POSITRONES PET Y UN TOMÓGRAFO COMPUTARIZADO CT SIEMENS / PET CT	INVIMA 2018EBC-0002089-R1	2028-12-26	SIEMENS HEALTHCARE S.A.S
TOMÓGRAFO CORNEAL PARA OFTALMOLOGÍA/ MICROPERIMETRO OPTOS.	INVIMA 2011DM-0006961	2021-02-17	OPTOS PLC
TOMÓGRAFO DE COHERENCIA ÓPTICA	INVIMA 2015DM-0012823	2025-04-10	HEIDELBERG ENGINEERING GMBH
TOMÓGRAFO DE COHERENCIA ÓPTICA	INVIMA 2017DM-0015925	2027-02-23	OPTOVUE INC
TOMÓGRAFO DE COHERENCIA ÓPTICA.	INVIMA 2020DM-0021433	2030-03-17	REPRESENTACIONES OPTICAS COLOMBIANAS S.A - Rocol S.A



SISTEMA DE TOMOGRAFÍA DERMATOLÓGICA DE COHERENCIA ÓPTICA	INVIMA 2013DM-0009773	2023-04-29	AGFA HEALTHCARE COLOMBIA LTDA.
SISTEMAS DE TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA POR RAYOS-X Y EMISIÓN DE POSITRONES PET/CT DE PHILIPS / EQUIPOS PARA TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTARIZADA	INVIMA 018EBC-0017819	2028-03-28	PHILIPS MEDICAL SYSTEMS NEDERLAND B.V., A DIVISION OF ROYAL PHILIPS
SISTEMA DE TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA POR RAYOS X	INVIMA 2018EBC-0017993	2028-05-09	PHILIPS MEDICAL SYSTEMS NEDERLAND B.V., A 100 % SUBSIDIARY OF ROYAL PHILIPS
SISTEMA DE TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA	INVIMA 2019DM-0019766	2029-05-08	OPTIMEDICA® CORPORATION
TOMÓGRAFO DE COHERENCIA ÓPTICA.	INVIMA 2020DM-0021433	2030-03-17	REPRESENTACIONES OPTICAS COLOMBIANAS S.A - ROCOL S.A

REFERENCIAS

1. “CT Scanners.” [Online]. Available: <https://www.ecri.org/components/HPCS/Pages/CT%20Scanners.aspx?tab=2>. [Accessed: 22-Aug-2020]
2. M. Salud, “Decreto 4725 de 2005,” *Ministerio de Salud y Protección Social*, 2005.
3. J. M. A. López and W. J. T. Castillo, “Aplicación de la tomografía computarizada o TAC en el cálculo de los parámetros biomecánicos de la sección transversal de los huesos largos,” *CIENCIA ergo-sum*, vol. 21, no. 1, pp. 36–46, 2014.
4. B. V. A. Mora Frenk Julio, “Guía tecnológica #6 Tomografía computarizada,” *CENETEC*, Aug. 2004 [Online]. Available: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/biomedica/guias_tecnologicas/6gt_tomografo.pdf
5. D. N. C. Pereira, “Tomografía axial computada,” *XIII Seminario de Ingeniería biomédica*, 2004 [Online]. Available: <http://www.nib.fmed.edu.uy/Corbo.pdf>
6. *Guía PET-TC: protocolo de prescripción*. MUFACE, 2011.
7. “Scanning Systems, PET; PET/CT.” [Online]. Available: <https://www.ecri.org/components/HPCS/Pages/Scanning-Systems,-PET;-PET-CT.aspx>. [Accessed: 24-Aug-2020]