

Vigilancia con TC torácica de dosis ultrabaja estratificada por riesgo en pacientes pediátricos y jóvenes con HHT con una restricción de exactitud de no omitir PAVM tratables y de modelado a lo largo de la vida

Rodrigo García Gorga, Sr., Estela Mendoza Bielsa, Sra

Sociedad Española de Graduados y Técnicos en Radiología.

(Received: 10 December 2024. Accepted: 11 April 2025. Published online: 30 June 2025.)

Resumen

Antecedentes: Las malformaciones arteriovenosas pulmonares (PAVM) en la telangiectasia hemorrágica hereditaria (HHT) pueden causar complicaciones neurológicas prevenibles. La TC de tórax es fundamental para la detección y la planificación del tratamiento; sin embargo, la obtención repetida de imágenes desde la infancia suscita preocupación por la exposición acumulativa a radiación ionizante. La TC torácica de dosis ultrabaja (ULD) ha mostrado un rendimiento prometedor en adultos, pero la fiabilidad diagnóstica en población pediátrica y los intervalos de vigilancia basados en evidencia que minimicen la radiación siguen sin estar definidos. **Métodos:** Proponemos una investigación en dos partes. En primer lugar, un estudio multicéntrico prospectivo de exactitud diagnóstica (edades 0–21 años) evalúa la TC ULD pediátrica optimizada sin contraste para detectar PAVM candidatas a embolización (diámetro de la arteria nutricia ≥ 2 mm), utilizando un patrón de referencia compuesto que incorpora angiografía cuando se realiza y seguimiento estructurado para los casos discordantes. En segundo lugar, las salidas derivadas de la cohorte (exactitud, incidencia y factibilidad) parametrizan una microsimulación de transición de estados a lo largo de la vida, que compara TC estándar a intervalos fijos con estrategias estratificadas por riesgo (p. ej., TC ULD basal seguida de intervalos ampliados tras una evaluación basal negativa; intervalos ajustados por fenotipo/genotipo). La política de vigilancia se optimiza sujeta a una restricción formal de seguridad que exige que la probabilidad de no detectar una PAVM tratable permanezca por debajo de un umbral preespecificado. **Resultados (evaluación in silico):** Utilizando rangos de parámetros informados por la literatura, la simulación sugiere que las estrategias ULD estratificadas por riesgo pueden reducir sustancialmente la dosis de radiación acumulada, manteniendo resultados casi equivalentes en eventos neurológicos prevenibles y con una relación coste-efectividad favorable bajo umbrales convencionales de disposición a pagar. **Conclusiones:** Este marco integrado clínico y de modelado está diseñado para permitir recomendaciones de vigilancia específicas para HHT pediátrica que ponderen explícitamente la carga de radiación a lo largo de la vida frente a la seguridad de no omitir PAVM tratables, apoyando la implementación escalable de la TC ULD en la atención rutinaria.

Palabras clave: telangiectasia hemorrágica hereditaria; malformación arteriovenosa pulmonar; cribado pediátrico; TC de dosis ultrabaja; minimización de la radiación; estratificación del riesgo; genotipo-fenotipo; modelo de Markov; microsimulación; coste-efectividad; intervalos de vigilancia.

1. Introducción

La telangiectasia hemorrágica hereditaria (HHT, por sus siglas en inglés) es una displasia vascular autosómica dominante caracterizada por epistaxis recurrente, telangiectasias mucocutáneas y malformaciones arteriovenosas (MAV) viscerales que afectan a los pulmones, cerebro, hígado y tracto gastrointestinal [1, 2]. El trastorno es genéticamente heterogéneo, con variantes patogénicas identificadas con mayor frecuencia en *ENG*, *ACVRL1* y *SMAD4*, y su expresión clínica varía de forma marcada entre familias y grupos etarios [1, 2, 5]. Entre las manifestaciones viscerales, las malformaciones arteriovenosas pulmonares (PAVM) tienen especial importancia clínica porque establecen cortocircuitos directos de derecha a izquierda entre la circulación arterial y venosa pulmonar, eludiendo el lecho capilar que normalmente filtra tromboémbolos y partículas sépticas [3, 4]. Como consecuencia, los pacientes con PAVM no tratadas presentan un mayor riesgo de complicaciones embólicas paradójicas, incluyendo ictus isquémico, ataque isquémico transitorio y absceso cerebral, así como hipoxemia, intolerancia al ejercicio, hemoptisis y hemotórax en casos seleccionados [3, 4, 6]. Estas complicaciones pueden ocurrir incluso en pacientes con síntomas respiratorios limitados, lo que subraya la necesidad de un cribado sistemático en lugar de una detección basada únicamente en síntomas [6, 7].

Por ello, las recomendaciones internacionales actuales enfatizan el cribado proactivo de PAVM y el seguimiento longitudinal en individuos con HHT confirmada o sospechada, incluyendo pacientes pediátricos en quienes la vigilancia puede comenzar tempranamente en la vida [6, 7]. En la práctica clínica, las decisiones terapéuticas suelen centrarse en la embolización transcáteter de lesiones consideradas técnica y clínicamente tratables, con frecuencia guiadas por umbrales del diámetro de la arteria nutricia y la morfología de la lesión, teniendo también en cuenta los síntomas del paciente, el crecimiento en el tiempo y la factibilidad del procedimiento [6–8]. La tomografía computarizada (TC) desempeña un papel fundamental en esta vía asistencial porque proporciona una representación anatómica de alta resolución de la arteria nutricia, el saco aneurismático y la vena de drenaje, apoyando así la detección de lesiones, la evaluación de elegibilidad para tratamiento y la planificación preprocedimiento [8, 9]. Sin embargo, las mismas características que hacen indispensable la TC en el manejo de las PAVM generan también un reto importante en la HHT: la vigilancia requiere con frecuencia estudios repetidos durante la infancia, adolescencia y adultez temprana, lo que puede conducir a una exposición acumulativa sustancial a radiación ionizante [12–14]. Esta preocupación es particularmente relevante en pacientes pediátricos y jóvenes, quienes tienen mayor esperanza de vida restante, mayor radiosensibilidad tisular y una mayor probabilidad de someterse a múltiples exploraciones de seguimiento por progresión de lesiones, aparición de nuevas lesiones o monitorización pos-embolización [12, 13, 15].

La necesidad de reducir la dosis de radiación sin comprometer la detección de lesiones ha impulsado el desarrollo de protocolos de TC torácica de dosis ultrabaja (ULD), que típicamente emplean menores productos corriente-tiempo del tubo, selección optimizada del voltaje del tubo y métodos avanzados de reconstrucción iterativa o basados en aprendizaje profundo [9–11]. En poblaciones adultas, estudios emergentes indican que la TC torácica ULD sin contraste puede preservar una visualización diagnósticamente relevante de PAVM clínicamente significativas mientras reduce marcadamente los indicadores de dosis, lo que sugiere una vía plausible hacia una vigilancia longitudinal más segura [9–11, 16]. No obstante, la extrapolación directa de cohortes adultas a poblaciones pediátricas con HHT no es sencilla. Los niños y adolescentes presentan retos técnicos y clínicos específicos, incluyendo menor calibre vascular, mayor susceptibilidad a artefactos por movimiento, mayor variabilidad del hábito corporal a lo largo del desarrollo y diferente comportamiento del ruido de imagen bajo configuraciones de protocolo fijas o semifijas [17, 18]. Además, los descriptores de dosis y el rendimiento de la reconstrucción pueden variar de forma no lineal con el tamaño del paciente, lo que puede alterar el equilibrio sensibilidad-especificidad al intentar detectar PAVM pequeñas pero potencialmente clínicamente relevantes [17–19]. Por tanto, la implementación pediátrica de la TC ULD requiere optimización y validación específicas, y no una simple reducción del protocolo utilizado en adultos.

Una segunda limitación de la literatura actual es que la mayoría de los estudios de imagen se centran principalmente en el rendimiento diagnóstico transversal (p. ej., sensibilidad y especificidad en un único punto temporal) y ofrecen orientación limitada sobre el *diseño de políticas de vigilancia* a lo largo de la vida [9, 10, 16]. En la atención pediátrica de la HHT, la pregunta práctica no es solo si la TC ULD puede detectar PAVM tratables al inicio, sino también cómo debe programarse la vigilancia con el tiempo: quiénes deben recibir un seguimiento más intensivo, cuándo se justifica acortar los intervalos y en qué condiciones puede diferirse de forma segura la obtención de imágenes. Estas decisiones son inherentemente longitudinales y dependientes del riesgo, y requieren una integración explícita de la exactitud diagnóstica, la dinámica de crecimiento/progresión de lesiones, las vías de tratamiento procedimental, la exposición a radiación específica por edad y los riesgos de complicaciones posteriores [13, 14, 20]. Es importante destacar que el objetivo clínico en este contexto es asimétrico: las consecuencias de omitir una PAVM tratable pueden ser graves, mientras que los daños por exceso de imagen se acumulan de forma probabilística durante décadas. Esta asimetría justifica un marco de política que formalice un requisito de seguridad de alta prioridad—esto es, una restricción de *no omitir PAVM tratables* (o una tolerancia casi nula de omisión operacionalizada en la práctica)—antes de optimizar objetivos secundarios como la reducción acumulativa de radiación o la utilización de recursos.

Los enfoques de análisis de decisión y modelado a lo largo de la vida son especialmente adecuados para este problema porque permiten sintetizar flujos de evidencia heterogéneos y evaluar estrategias que no pueden compararse directamente en un único ensayo prospectivo [20, 21]. En el contexto de la HHT, estos modelos pueden representar transiciones entre estados de salud (p. ej., sin PAVM detectable, PAVM pequeña no tratada, PAVM

tratable, vigilancia pos-embolización, PAVM recurrente/residual), incorporar probabilidades dependientes de la edad y características de las pruebas de imagen, y estimar resultados a largo plazo bajo intervalos alternativos de vigilancia y reglas de estratificación de riesgo [20–22]. Cuando se vinculan con estimaciones pediátricas de dosis y modelos de riesgo, las simulaciones a lo largo de la vida pueden cuantificar la carga esperada de radiación acumulada y los daños a largo plazo asociados, preservando a la vez restricciones explícitas de seguridad ligadas a umbrales clínicamente importantes de lesiones omitidas [12–14, 22]. Sin embargo, la credibilidad de un modelo de este tipo depende de manera crítica de entradas de rendimiento diagnóstico pediátrico de alta calidad derivadas de datos de imagen recolectados prospectivamente mediante adjudicación estandarizada de referencia y análisis a nivel de lesión.

En consecuencia, persiste una brecha translacional clara entre (i) las demostraciones técnicas de que la TC ULD es factible y (ii) un marco de vigilancia clínicamente accionable y basado en evidencia para pacientes pediátricos y jóvenes con HHT. Abordar esta brecha requiere una doble contribución: en primer lugar, una evaluación prospectiva rigurosa de la TC ULD pediátrica optimizada para la detección y caracterización de PAVM tratables; y en segundo lugar, un modelo transparente de decisión a lo largo de la vida que convierta la evidencia diagnóstica en recomendaciones de vigilancia bajo restricciones explícitas de seguridad como prioridad. Este enfoque se alinea con los principios contemporáneos de medicina de precisión al adaptar la intensidad de vigilancia al riesgo a nivel del paciente, minimizando al mismo tiempo la exposición acumulativa evitable a radiación.

En este manuscrito, presentamos un marco de investigación completo que integra dos componentes complementarios. El primero es un estudio prospectivo de exactitud diagnóstica diseñado para evaluar la TC torácica ULD pediátrica optimizada sin contraste para la detección de PAVM candidatas a embolización, con atención a la calidad de imagen, la robustez frente al movimiento y el rendimiento dependiente del tamaño corporal. El segundo es un modelo analítico de decisión a lo largo de la vida que utiliza estas entradas diagnósticas, junto con supuestos de historia natural y estimaciones de riesgo por radiación, para identificar políticas de vigilancia estratificadas por riesgo bajo una restricción formal de “no omitir PAVM tratables”. Al acoplar la validación prospectiva por imagen con el modelado a nivel de política, el marco propuesto pretende ir más allá de la mera prueba de factibilidad y avanzar hacia estrategias de vigilancia clínicamente implementables para pacientes pediátricos y jóvenes con HHT.

2. Revisión de la literatura y formulación del problema

La telangiectasia hemorrágica hereditaria (HHT) es un trastorno vascular de por vida en el que las malformaciones arteriovenosas pulmonares (PAVM) constituyen una fuente importante de morbilidad prevenible porque permiten cortocircuitos de derecha a izquierda y embolización paradójica. Como resultado, los marcos contemporáneos de atención en HHT enfatizan el cribado activo y la vigilancia longitudinal de las PAVM más que la detección basada en síntomas [5,6]. Las guías internacionales de HHT recomiendan una evaluación sistemática del shunt pulmonar y el tratamiento de lesiones candidatas a embolización, utilizándose comúnmente la TC torácica para confirmar, localizar y caracterizar anatómicamente las PAVM tras una prueba de cribado positiva o en pacientes con enfermedad conocida que requieren planificación terapéutica y seguimiento [5,6]. La declaración clínica de la British Thoracic Society refina además las consideraciones diagnósticas y de manejo, incluyendo la evaluación de lesiones, la planificación de la embolización y las vías de monitorización pos-tratamiento [4]. En muchos flujos de trabajo reales, la ecocardiografía transtorácica con contraste (TTCE) se utiliza como modalidad inicial de cribado preferida para la detección de shunt de derecha a izquierda debido a su alta sensibilidad y ausencia de radiación ionizante; la gradación de la severidad del shunt se emplea después para guiar la necesidad de TC confirmatoria y la intensidad de vigilancia subsiguiente [8]. Este enfoque escalonado es clínicamente atractivo, pero introduce un desafío de diseño de política en pacientes pediátricos y jóvenes: cómo combinar TTCE y TC a través de ciclos repetidos de seguimiento de forma que se preserve la seguridad y se limite la carga de radiación a lo largo de la vida.

El problema de la radiación es central en la vigilancia pediátrica de la HHT porque la TC, aunque indispensable desde el punto de vista diagnóstico para la evaluación anatómica de las PAVM, también es un contribuyente importante a la exposición médica a radiación a nivel poblacional [12]. La preocupación se amplifica en niños

y adolescentes debido a su mayor radiosensibilidad, mayor tiempo de vida tras la exposición y la posibilidad de estudios repetidos durante décadas para cribado basal, vigilancia en intervalos y seguimiento pos-embolización. Estudios epidemiológicos han asociado la exposición a TC en la infancia con un aumento posterior del riesgo de leucemia y tumores cerebrales [13], y grandes análisis de cohortes enlazadas han informado de un aumento del riesgo global de cáncer tras la exposición pediátrica a TC, reconociendo al mismo tiempo las complejidades del sesgo de confusión y del sesgo por indicación en datos observacionales [14]. Por ello, los marcos fundamentales de radiobiología y protección radiológica, incluidos BEIR VII y las guías de la ICRP, apoyan un enfoque de precaución que minimice la dosis siempre que sea clínicamente factible, especialmente en contextos de imagen pediátrica [15–17]. En dosimetría de TC, los métodos de estimación de dosis específica por tamaño (SSDE) proporcionan una estimación más relevante para el paciente de la dosis absorbida que los indicadores de salida del escáner por sí solos, y son especialmente importantes en niños, donde el tamaño corporal varía sustancialmente según la edad y la etapa de desarrollo [18]. Estas consideraciones implican que una estrategia de vigilancia pediátrica para HHT no puede evaluarse únicamente por la exactitud diagnóstica en un único punto temporal; también debe valorarse en términos de dosis acumulada a lo largo de toda la trayectoria asistencial.

Esta necesidad ha motivado el interés por los protocolos de TC torácica de dosis ultrabaja (ULD), cuyo objetivo es preservar detalles vasculares clínicamente significativos mientras se reduce sustancialmente la exposición a radiación. Las técnicas establecidas de reducción de dosis incluyen la optimización de corriente y voltaje del tubo, el control automático de exposición, las decisiones de colimación y métodos de reconstrucción diseñados para suprimir el ruido y preservar la definición de bordes en condiciones de bajo número de fotones [9]. En imagen torácica de adultos, los métodos de reconstrucción iterativa han demostrado repetidamente la capacidad de mantener una calidad de imagen aceptable con niveles de dosis marcadamente reducidos, y estudios posteriores han extendido estos principios a contextos vasculares y diagnósticos específicos por tarea [10]. Trabajos más recientes en imagen centrada en HHT y PAVM sugieren que la TC ULD podría ser capaz de identificar lesiones clínicamente significativas reduciendo la dosis lo suficiente como para hacer más aceptable la vigilancia repetida [11]. Sin embargo, la generalización a población pediátrica sigue siendo incierta. Los niños difieren de los adultos no solo en tamaño corporal, sino también en calibre vascular, cooperación respiratoria, susceptibilidad a artefactos por movimiento y comportamiento del ruido de imagen con configuraciones de protocolo comparables. Estos factores pueden alterar de forma sustancial la conspicuidad de la lesión, el rendimiento de la reconstrucción y el equilibrio sensibilidad-especificidad para PAVM pequeñas o limítrofes tratables. En consecuencia, la vigilancia pediátrica de la HHT requiere validación específica de protocolos de TC ULD y cuantificación explícita de cómo varía el rendimiento diagnóstico según edad, hábito corporal y condiciones de adquisición.

Una segunda brecha en la literatura es que los estudios de imagen suelen enfatizar la factibilidad técnica y el rendimiento diagnóstico transversal, pero no llegan a identificar políticas óptimas de vigilancia a largo plazo. Sin embargo, las decisiones clínicas en pacientes pediátricos y jóvenes con HHT son intrínsecamente longitudinales: los clínicos deben decidir con qué frecuencia obtener imágenes, qué vía de modalidad utilizar, cuándo intensificar el seguimiento y cuándo es seguro desescalar tras hallazgos estables o tratamiento. Estas preguntas implican compensaciones entre exposición a radiación, riesgo de omitir lesiones, complicaciones neurológicas posteriores, intervenciones procedimentales, costes y calidad de vida a lo largo de horizontes extendidos que son difíciles de evaluar directamente en ensayos prospectivos. Los métodos de análisis de decisión, incluidos los modelos de transición de estados de cohorte y la microsimulación, están bien establecidos para evaluar estrategias de cribado y vigilancia cuando los resultados y daños se acumulan durante años o décadas [19–22]. Las mejores prácticas metodológicas enfatizan una estructura de modelo transparente, calibración con datos observados, análisis de sensibilidad probabilístico y manejo explícito de la incertidumbre—especialmente importante en enfermedades raras como la HHT, donde la evidencia puede estar fragmentada y los tamaños muestrales ser limitados [20]. En este contexto, la integración de datos prospectivos de exactitud diagnóstica pediátrica en un modelo de decisión proporciona una vía fundamentada para generar recomendaciones de vigilancia accionables, al tiempo que identifica los parámetros que más influyen en las conclusiones de política y que, por tanto, merecen priorización en estudios futuros.

Sobre este trasfondo, el problema central abordado en este trabajo es el diseño de políticas de vigilancia

para pacientes pediátricos y jóvenes con HHT confirmada o sospechada que minimicen la carga acumulada de radiación sin comprometer la detección oportuna de PAVM candidatas a embolización. Consideramos una política de vigilancia como un conjunto estructurado de reglas que especifica cuatro componentes vinculados: (i) la vía de modalidad de imagen (por ejemplo, solo TC ULD, TC de baja dosis estándar o estrategias de confirmación con TC guiadas por TTCE), (ii) el calendario de intervalos de vigilancia (como seguimiento anual, bienal o adaptado al riesgo), (iii) reglas para intensificación o desescalada basadas en genotipo, fenotipo, hallazgos previos de imagen, grado de shunt o historia de tratamiento, y (iv) desencadenantes para angiografía confirmatoria y planificación de embolización. Esta formulación refleja los flujos de trabajo clínicos reales, en los cuales las decisiones de imagen son secuenciales y contingentes, no estáticas.

Sea A la estrategia de imagen (incluyendo la vía de modalidad y la familia de protocolo técnico) y sea Δ el conjunto de reglas de intervalos de vigilancia y adaptación. Para un par dado (A, Δ) , sea $M(A, \Delta)$ la distribución de resultados a lo largo de la vida inducida por un modelo de progresión de enfermedad y eventos que capture inicio/crecimiento de PAVM, detección, tratamiento, recurrencia o persistencia, eventos neurológicos, mortalidad competitiva y daños relacionados con radiación. A partir de esta distribución inducida, definimos los principales resultados a nivel de política como

$$D(A, \Delta) = \mathbb{E}[\text{dosis acumulada de radiación a lo largo de la vida}], \quad (1)$$

$$E(A, \Delta) = \mathbb{E}[\text{eventos neurológicos prevenibles (atribuibles a PAVM)}], \quad (2)$$

$$C(A, \Delta) = \mathbb{E}[\text{coste total}], \quad (3)$$

$$Q(A, \Delta) = \mathbb{E}[\text{años de vida ajustados por calidad (QALYs)}]. \quad (4)$$

Estas magnitudes resumen, respectivamente, la carga de radiación a largo plazo, las consecuencias clínicas de seguridad debidas a detección tardía u omisión, la carga económica para el sistema sanitario (o pagador, según la perspectiva analítica) y el impacto agregado en utilidad de salud durante el horizonte modelado. Es importante señalar que, aunque los cuatro resultados son relevantes, el contexto clínico impone una estructura de prioridades fuertemente asimétrica: no detectar una PAVM tratable puede causar eventos catastróficos pero prevenibles, mientras que los daños por radiación se acumulan de manera probabilística y en horizontes más largos. Esta asimetría motiva una formulación de optimización con restricciones en lugar de una agregación multiobjetivo no restringida.

En consecuencia, formalizamos el requisito de “no omitir PAVM tratables” como una restricción de seguridad que acota la probabilidad de una detección tardía clínicamente inaceptable. En concreto, definimos

$$\Pr(\text{PAVM tratable omitida durante } \tau \text{ años}) \leq \epsilon, \quad (5)$$

donde τ denota el retraso máximo de detección clínicamente permisible y ϵ es una tolerancia definida por la política (p. ej., 0.5–1%). Operativamente, esta restricción codifica un principio de seguridad primero: las políticas de vigilancia se consideran admisibles solo si mantienen la probabilidad de omisión prolongada de lesiones tratables por debajo de un umbral estricto. Dependiendo de la implementación, el evento en (5) puede evaluarse a nivel de paciente, a nivel de lesión o como un desenlace compuesto que incorpore detección tardía hasta complicación neurológica o cruce del umbral de tratabilidad, pero la intención subyacente es la misma: identificación oportuna de lesiones que deben desencadenar intervención.

Dentro del conjunto de políticas factibles \mathcal{P} , el objetivo primario de optimización es entonces minimizar la dosis sujeta a la restricción de seguridad:

$$\min_{(A, \Delta) \in \mathcal{P}} D(A, \Delta) \quad \text{sujeto a que } (5) \text{ se cumpla.} \quad (6)$$

Esta formulación alinea directamente el objetivo matemático con la motivación clínica de la vigilancia pediátrica de la HHT: reducir al máximo la exposición a radiación a lo largo de la vida, pero nunca aceptando un aumento inseguro en PAVM tratables omitidas. Los análisis secundarios pueden comparar después las estrategias admisibles en otros resultados, incluyendo número de eventos prevenibles, coste total, QALYs y razones incrementales de coste-efectividad (ICER), proporcionando así una interpretación de política más amplia una vez garantizada la seguridad. En la práctica, este marco también respalda el diseño de políticas estratificadas por riesgo al

permitir que (A, Δ) varíe entre estratos predefinidos (p. ej., genotipo, grado de TTCE, estado previo de PAVM tratada, grupo etario), posibilitando una vigilancia más intensiva donde el riesgo es mayor y una vigilancia desescalada donde la seguridad a largo plazo pueda mantenerse.

En conjunto, la literatura respalda la plausibilidad de la TC ULD como herramienta de reducción de dosis y la necesidad de una vigilancia rigurosa de PAVM en HHT, pero todavía no proporciona una política de vigilancia pediátrica específica, con restricción de seguridad y optimizada a lo largo de la vida. La presente formulación cierra esta brecha al conectar evidencia prospectiva de exactitud diagnóstica para TC ULD pediátrica optimizada con un marco analítico de decisión capaz de evaluar compensaciones a largo plazo bajo un principio explícito de no omitir lesiones tratables.

3. Metodología, análisis teórico y evaluación *in silico*

Para traducir el concepto propuesto de vigilancia pediátrica de la HHT en un marco clínicamente comprobable y relevante para la toma de decisiones, empleamos una metodología en dos partes que vincula explícitamente la generación prospectiva de evidencia diagnóstica con el modelado de decisión a lo largo de la vida. La Parte I consiste en un estudio multicéntrico prospectivo de exactitud diagnóstica diseñado para estimar el rendimiento en condiciones reales de la tomografía computarizada (TC) torácica pediátrica optimizada de dosis ultrabaja (ULD) para detectar malformaciones arteriovenosas pulmonares (PAVM) candidatas a embolización. La Parte II consiste en una microsimulación individual a lo largo de la vida que utiliza estas entradas diagnósticas, junto con la progresión de la enfermedad, los efectos del tratamiento, proxies de exposición a radiación y resultados a largo plazo, para evaluar estrategias candidatas de vigilancia bajo la restricción formal de seguridad introducida en la Sección 5. Además, derivamos cotas teóricas simples que proporcionan un cribado intuitivo de factibilidad antes de la simulación completa y presentamos una evaluación parametrizada *in silico* para ilustrar el comportamiento esperado de las políticas e identificar las fuentes dominantes de incertidumbre.

3.1 Arquitectura general del estudio

El marco general es intencionadamente secuencial y vinculado por evidencia. En primer lugar, el rendimiento de la TC ULD pediátrica se estima prospectivamente en una cohorte clínicamente representativa utilizando un patrón de referencia compuesto y una adjudicación estructurada. Estas estimaciones incluyen sensibilidad/especificidad a nivel de lesión y de paciente para PAVM candidatas a embolización, concordancia entre lectores y métricas relacionadas con la dosis (incluyendo SSDE). En segundo lugar, las distribuciones resultantes del rendimiento diagnóstico se propagan a un modelo de microsimulación a lo largo de la vida que compara políticas de vigilancia que varían en la vía de modalidad de imagen, el calendario de intervalos y las reglas de estratificación por riesgo. En tercer lugar, se utilizan desigualdades teóricas de cribado como heurísticas conservadoras de diseño para eliminar estrategias claramente inviables antes de la simulación a gran escala. Finalmente, el análisis de sensibilidad probabilístico (PSA) cuantifica la incertidumbre en la decisión e identifica parámetros para la priorización de evidencia futura.

Esta arquitectura cumple dos propósitos. Desde el punto de vista metodológico, evita una dependencia excesiva de supuestos diagnósticos derivados exclusivamente de la literatura en una población pediátrica donde la evidencia directa es escasa. Desde el punto de vista clínico, permite que las recomendaciones de política estén ancladas en una cadena transparente que va desde la adquisición e interpretación de imágenes hasta los resultados del paciente a largo plazo.

3.2 Parte I: Estudio prospectivo pediátrico de exactitud diagnóstica

3.2.1 Diseño, entorno y población objetivo

Proponemos un estudio de cohorte multicéntrico, prospectivo y de exactitud diagnóstica que incluya niños, adolescentes y adultos jóvenes de 0–21 años con telangiectasia hemorrágica hereditaria (HHT) sospechada o confirmada, que se sometan a evaluación clínicamente indicada de malformaciones arteriovenosas pulmonares (PAVM). Los centros participantes incluyen centros de referencia en HHT y unidades de radiología pediátrica para asegurar una amplia representación de casuística, incluyendo variación en edad, hábito corporal, fenotipo

de HHT, antecedentes de tratamiento de PAVM y motivo de derivación (cribado, seguimiento o evaluación pos-embolización). Un diseño multicéntrico es esencial porque la HHT pediátrica es relativamente infrecuente y porque tanto los patrones de práctica en imagen como las características de los pacientes pueden diferir entre instituciones.

La población objetivo se define para reflejar vías reales de vigilancia, más que una muestra de validación artificialmente estrecha. Para reducir el sesgo de espectro, el estudio pretende incluir pacientes con pruebas de cribado previas positivas y negativas (p. ej., TTCE), pacientes con PAVM conocidas no tratadas y pacientes en seguimiento tras embolización previa cuando sea clínicamente apropiado. Los criterios de inclusión y exclusión se estructuran para preservar la generalización clínica, garantizando al mismo tiempo una adquisición de imagen interpretable (p. ej., excluyendo solo los casos en los que la TC no pueda realizarse de manera segura o ética).

3.2.2 Prueba índice: TC torácica ULD pediátrica optimizada sin contraste

La prueba índice es un protocolo de TC torácica ULD sin contraste, optimizado para población pediátrica, configurado para minimizar la exposición a radiación preservando la conspicuidad vascular para la detección y caracterización de PAVM. Los elementos del protocolo incluyen selección de bajo voltaje del tubo adaptada al tamaño del paciente, ajustes pediátricos de referencia para control automático de exposición y métodos avanzados de reconstrucción (reconstrucción iterativa y/o reconstrucción basada en aprendizaje profundo cuando estén disponibles). Se esperan diferencias entre escáneres según el centro; por ello, el protocolo se define como una envolvente armonizada de parámetros y no como una única configuración fija de adquisición. Esto permite a los centros implementar configuraciones compatibles con distintos fabricantes manteniendo objetivos comparables de dosis y calidad de imagen.

Los descriptores de dosis y exposición se registran prospectivamente para cada exploración, incluyendo $CTDI_{vol}$, producto dosis-longitud (DLP) y estimación de dosis específica por tamaño (SSDE), con énfasis en SSDE como métrica más relevante para el paciente en imagen pediátrica [18]. Metadatos adicionales de adquisición incluyen modelo del escáner, kernel/intensidad de reconstrucción, artefactos por movimiento y necesidad de sedación o soporte anestésico. La interpretación de imágenes es realizada por lectores entrenados mediante un formulario de puntuación estandarizado que recoge presencia de lesión, categoría del diámetro de la arteria nutricia, confianza del lector y limitaciones de la imagen.

Dado que la detectabilidad de lesiones puede depender del tamaño corporal, la edad y el movimiento, los análisis planificados incluyen estimación del rendimiento por subgrupos estratificados en categorías clínicamente relevantes (p. ej., bandas de edad, sustitutos de tamaño corporal y estado de sedación). Esto permite cuantificar de forma directa si el rendimiento de la ULD es estable en todo el espectro pediátrico o si subgrupos específicos requieren protocolos modificados o vías de vigilancia diferentes.

3.2.3 Patrón de referencia y marco de adjudicación

Se utiliza un patrón de referencia compuesto para reflejar la realidad de que no existe una única modalidad de verificación disponible para todos los participantes:

- mediciones angiográficas y hallazgos procedimentales en pacientes sometidos a embolización,
- imagen estándar de la atención habitual (incluyendo TC convencional de baja dosis si se obtiene clínicamente),
- y seguimiento estructurado (imagen repetida y vigilancia clínica) para adjudicar casos discordantes o inicialmente negativos.

Este enfoque compuesto está diseñado para maximizar la validez clínica y limitar el sesgo de verificación. Los pacientes con hallazgos positivos en la prueba índice que reciben tratamiento aportan confirmación de alta certeza de la lesión y caracterización de tamaño mediante angiografía. Los pacientes sin confirmación invasiva inmediata se siguen longitudinalmente usando reglas de adjudicación preespecificadas basadas en imagen repetida y resultados clínicos. Los casos discordantes (p. ej., lesiones inciertas en TC ULD, TTCE positiva pero TC negativa, o aparición intervalar de lesiones) son revisados por un panel de adjudicación cegado a algunos componentes cuando sea factible.

Dado que no todos los participantes se someterán a verificación completa, el sesgo de verificación parcial es un riesgo metodológico reconocido. Para abordarlo, los análisis primarios se complementan con modelado de clases latentes y análisis de sensibilidad estructurados que varían supuestos sobre negativos no verificados y casos equívocos [23]. Estos análisis proporcionan cotas de rendimiento diagnóstico plausible y ayudan a determinar en qué medida las conclusiones de política dependen de los supuestos de verificación.

3.2.4 Desenlaces y métricas de rendimiento

El desenlace diagnóstico primario es la sensibilidad para detectar PAVM candidatas a embolización, operacionalizada como lesiones con diámetro de la arteria nutricia ≥ 2 mm. Este desenlace se elige porque se alinea directamente con el objetivo clínico de seguridad de no omitir lesiones tratables y, por tanto, constituye la entrada clave para la optimización de vigilancia posterior.

Los desenlaces secundarios incluyen:

- especificidad para la detección de PAVM candidatas a embolización,
- concordancia entre lectores (coeficiente κ de Cohen o κ ponderado, según corresponda),
- confianza del lector y puntuaciones de conspicuidad de la lesión,
- gravedad de artefactos por movimiento y frecuencia de estudios no diagnósticos,
- tasa de sedación y carga de trabajo relacionada con la sedación,
- y métricas de dosis de radiación (CTDI_{vol}, DLP, SSDE).

Además, recomendamos análisis en paralelo a nivel de lesión (cuando sea factible) y a nivel de paciente, ya que las decisiones de vigilancia se toman a nivel de paciente, mientras que los desencadenantes de embolización suelen depender de características a nivel de lesión. Los análisis de calibración que relacionen el tamaño de lesión medido con el tamaño de referencia adjudicado también pueden ser informativos para la confianza en el umbral terapéutico, especialmente cerca del umbral de 2 mm de la arteria nutricia.

3.2.5 Planificación del tamaño muestral y heterogeneidad multicéntrica

Para el desenlace primario (sensibilidad), una aproximación inicial de planificación puede basarse en el número de sujetos con enfermedad (es decir, pacientes con PAVM candidatas a embolización en el patrón de referencia). Si p denota la sensibilidad anticipada y w la semiamplitud deseada de un intervalo de confianza bilateral del 95%, una aproximación binomial conservadora produce

$$n \approx \frac{z_{0.975}^2 p(1-p)}{w^2}, \quad (7)$$

donde n es el número requerido de sujetos con enfermedad. El objetivo total de reclutamiento se determina después incrementando por la prevalencia esperada de PAVM candidatas a embolización en el espectro reclutado, la heterogeneidad entre centros, la verificación incompleta y la posible presencia de exploraciones no evaluables.

Dado que los estudios multicéntricos pueden mostrar heterogeneidad en adquisición, interpretación y casuística, la planificación debe incorporar efectos de diseño o supuestos de modelado jerárquico. En el análisis final, pueden utilizarse enfoques de efectos mixtos o bayesianos jerárquicos para estimar el rendimiento combinado y cuantificar la variación entre centros. Esto es especialmente importante porque la microsimulación posterior puede necesitar propagar incertidumbre no solo en la sensibilidad promedio, sino también en la posibilidad de que el rendimiento se degrade en determinados entornos asistenciales.

3.3 Parte II: Microsimulación de transición de estados a lo largo de la vida

3.3.1 Objetivo del modelo y perspectiva

El modelo de microsimulación está diseñado para evaluar las consecuencias a lo largo de la vida de estrategias alternativas de vigilancia para pacientes pediátricos y jóvenes con HHT sospechada o confirmada, condicionado

al rendimiento diagnóstico y a las características de dosis medidos en la Parte I. El objetivo principal de política es identificar estrategias que minimicen la exposición acumulada a radiación mientras satisfacen la restricción de seguridad de no omitir PAVM tratables de la Ec. (5). Los desenlaces secundarios incluyen eventos neurológicos prevenibles, costes totales, QALYs y coste-efectividad incremental.

El modelo se implementa a nivel individual (microsimulación) en lugar de un modelo de Markov de cohorte simple, para permitir una representación flexible de la heterogeneidad de pacientes (p. ej., estratos basales de riesgo, hallazgos previos, edad de entrada e historia de la vía de vigilancia) y de decisiones dependientes de la trayectoria (p. ej., ampliación de intervalos tras exploraciones negativas repetidas o intensificación tras hallazgos positivos en TTCE).

3.3.2 Horizonte temporal, longitud del ciclo y estados de salud

Utilizamos ciclos anuales desde la edad de entrada al modelo hasta la muerte, capturando así el largo horizonte de vigilancia relevante en condiciones de inicio pediátrico. El uso de ciclos anuales constituye una elección práctica de caso base alineada con calendarios de seguimiento habituales; en análisis de escenarios pueden evaluarse ciclos más cortos cuando se represente un seguimiento más frecuente tras el tratamiento.

Los estados de salud centrales representan el estado de las PAVM y sus principales secuelas:

- ausencia de PAVM tratable,
- PAVM tratable (no diagnosticada),
- PAVM tratada,
- estado posterior a evento neurológico,
- muerte (todas las causas).

Las transiciones incluyen progresión estocástica desde enfermedad subumbral hacia lesiones tratables, detección y tratamiento dependientes de la estrategia, eventos neurológicos en enfermedad tratable no diagnosticada y mortalidad específica por estado. La mortalidad de fondo se aplica desde todos los estados de vida, mientras que los estados posteriores a eventos pueden conllevar exceso de mortalidad y decremento de utilidad. En implementaciones ampliadas, pueden introducirse subestados adicionales (p. ej., PAVM residual/recurrente tras embolización, lesiones múltiples o complicaciones del tratamiento) si los datos los respaldan.

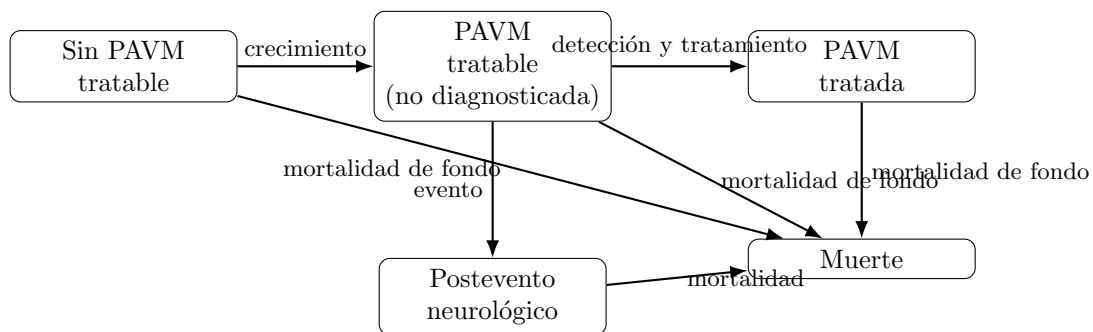


Figure 1: Estructura esquemática de transición de estados utilizada en la microsimulación a lo largo de la vida. La detección depende de la estrategia de vigilancia y del rendimiento diagnóstico.

3.3.3 Lógica de progresión de la enfermedad, detección y tratamiento

La progresión de las PAVM se modela como un proceso estocástico en el que lesiones subumbrales pueden volverse candidatas a embolización con el tiempo. En cada oportunidad de vigilancia, la detección de una lesión tratable depende de la vía de imagen específica de la estrategia y de las características diagnósticas (sensibilidad y especificidad), que pueden variar según la modalidad y el estrato de riesgo. Se asume que las lesiones tratables detectadas pasan a planificación de embolización y tratamiento con una probabilidad y eficacia especificadas,

produciendo una reducción del riesgo subsiguiente de eventos neurológicos. El riesgo residual tras el tratamiento puede modelarse para reflejar oclusión incompleta, reperfusión o aparición de nuevas lesiones.

En las estrategias que incluyen TC guiada por TTCE, la TTCE actúa como prueba preliminar de cribado que determina si se realiza TC en ese ciclo. Este diseño captura flujos de trabajo reales en los que un cribado sin radiación puede triar la necesidad de confirmación mediante TC. Los falsos negativos y falsos positivos en cualquiera de las etapas se propagan a los resultados a largo plazo. Para las estrategias estratificadas por riesgo, las reglas de intervalo y el uso de modalidad se actualizan según atributos del paciente e historial de vigilancia, permitiendo intensificación y desescalada dinámicas.

3.3.4 Estrategias comparadas

Evaluamos un conjunto representativo de políticas de vigilancia, seleccionado para abarcar enfoques clínicos habituales y diseños plausibles adaptados al riesgo:

1. **S1: TC estándar de baja dosis anual** desde el inicio.
2. **S2: TC ULD anual** desde el inicio.
3. **S3: TC ULD basal y luego TC ULD bienal tras una basal negativa.**
4. **S4: TC guiada por TTCE** (TTCE en el intervalo; TC solo si el grado de TTCE supera un umbral).
5. **S5: ULD ajustada por genotipo/fenotipo** (intervalos más cortos para estratos de mayor riesgo; intervalos ampliados tras basal negativa en estratos de menor riesgo).

Estas estrategias son ilustrativas y no exhaustivas. El marco de modelado es extensible y puede acomodar calendarios alternativos de intervalos, vías híbridas, protocolos pos-embolización y restricciones de recursos específicas de cada centro. Es importante destacar que todas las estrategias se evalúan bajo el mismo criterio de seguridad primero, evitando interpretar favorablemente reducciones de dosis si estas se logran a costa de aumentos inaceptables de lesiones tratables omitidas.

3.3.5 Costes, utilidades y representación del daño relacionado con la radiación

Los costes incluyen imagen (TTCE y TC), seguimiento ambulatorio, procedimientos de embolización, manejo de complicaciones y costes agudos/a largo plazo de eventos neurológicos. Las utilidades incorporan salud basal ajustada por edad y decrementos asociados a estados posteriores a eventos neurológicos, con desutilidad opcional de corto plazo para procedimientos. El análisis puede realizarse desde la perspectiva del pagador o del sistema sanitario, especificando explícitamente el año de costes y el descuento.

El daño por radiación se modela mediante un proxy aditivo de riesgo de cáncer a largo plazo informado por edad en la exposición y dosis, en consonancia con marcos establecidos de protección radiológica [15–17]. En el análisis base, la dosis acumulada se reporta directamente como objetivo primario de optimización. En análisis de escenarios, la dosis se traduce en una métrica estimada de riesgo atribuible de por vida para apoyar la interpretación por parte de clínicos y responsables de políticas. Dado que la proyección de riesgo a dosis muy bajas y a horizontes largos es incierta, estos análisis se tratan como salidas de sensibilidad/escenario y no como restricciones rígidas, salvo que los actores de política especifiquen lo contrario.

3.3.6 Cuantificación de la incertidumbre y análisis de sensibilidad

Realizamos análisis de sensibilidad probabilístico (PSA) asignando distribuciones de parámetros que reflejan tanto incertidumbre estadística como estructural: distribuciones beta para probabilidades (p. ej., sensibilidad, especificidad, riesgos de progresión), distribuciones gamma o lognormal para costes, y distribuciones normal/normal truncada para parámetros clínicos continuos. Cada extracción del PSA muestrea un conjunto coherente de parámetros, tras lo cual se ejecuta la microsimulación para estimar resultados y comparaciones incrementales. Se generan curvas de aceptabilidad coste-efectividad (cuando correspondan), probabilidades de factibilidad para la restricción de seguridad y análisis de sensibilidad de una y dos vías para identificar los principales determinantes de decisión.

Además del PSA estándar, los análisis de escenarios exploran supuestos alternativos sobre corrección de sesgo de verificación, dinámica de crecimiento de lesiones, umbrales de rendimiento de TTCE y cola inferior de sensibilidad ULD en subgrupos pediátricos difíciles. Esto es crucial porque una estrategia puede parecer segura bajo valores medios de parámetros y, sin embargo, incumplir la restricción de seguridad bajo combinaciones adversas pero plausibles de sensibilidad y tasas de progresión.

3.4 Análisis teórico utilizado para el cribado de factibilidad previo a la simulación

3.4.1 Cota conservadora para la restricción de seguridad

Antes de la microsimulación completa, derivamos una cota conservadora simple que vincula la sensibilidad por exploración, la frecuencia de vigilancia y la probabilidad admisible de omisión prolongada. Sea S la sensibilidad por exploración para detectar una PAVM tratable cuando está presente, y sea k el número de oportunidades de vigilancia que ocurren dentro del retraso máximo permisible τ años (p.ej., $k = \tau$ con imagen anual si τ se mide en años). Bajo una aproximación de independencia condicional entre oportunidades de vigilancia, la probabilidad de omitir una PAVM tratable en las k oportunidades está acotada por

$$\Pr(\text{omisión durante } \tau) \leq (1 - S)^k. \quad (8)$$

Por tanto, una condición suficiente para satisfacer la restricción de seguridad de la Ec. (5) es

$$(1 - S)^k \leq \epsilon. \quad (9)$$

Esta cota es intencionadamente simplificada y conservadora. En la práctica, las observaciones seriadas pueden no ser condicionalmente independientes porque la conspicuidad de la lesión, el comportamiento del lector y la calidad de la exploración pueden estar correlacionados en el tiempo. No obstante, la Ec. (9) es valiosa como heurística de diseño porque proporciona un cribado inmediato de factibilidad: si una estrategia candidata no satisface la desigualdad usando estimaciones plausibles del límite inferior de sensibilidad, es poco probable que cumpla el criterio completo de seguridad en microsimulación. De forma inversa, satisfacer la desigualdad no garantiza la seguridad una vez que se modelan el momento de progresión, la TTCE como filtro y la sensibilidad heterogénea, pero sí identifica una región de admisibilidad plausible.

3.4.2 Monotonidad de la dosis e implicaciones para el diseño de estrategias

Sean d_{ULD} y d_{LD} proxies de dosis por exploración (o comparadores basados en SSDE) para TC ULD y TC estándar de baja dosis, con $d_{\text{ULD}} < d_{\text{LD}}$. Para cualesquiera dos estrategias con número idéntico de exploraciones y vías de paciente idénticas salvo por el tipo de protocolo de TC, la dosis acumulada cumple

$$D(\text{ULD}, \Delta) < D(\text{LD}, \Delta). \quad (10)$$

Así, el beneficio total en dosis de una política de vigilancia está gobernado por dos mecanismos: (i) reducir la dosis por exploración y (ii) reducir el número de exploraciones de TC mediante ampliación de intervalos o estrategias guiadas, siempre que se mantenga la seguridad. Esta observación aclara por qué los enfoques estratificados por riesgo y guiados por TTCE pueden superar a una TC ULD anual simple en resultados de dosis a lo largo de la vida: las mayores ganancias suelen surgir cuando una modulación segura de intervalos se combina con menor dosis por exploración.

Dentro de la optimización con restricciones de la Ec. (6), esta monotonidad implica que, una vez que la sensibilidad de la ULD es suficientemente alta para preservar la admisibilidad, las políticas que desescalan de forma segura el seguimiento tras hallazgos negativos se convierten en fuertes candidatas a la optimalidad. Sin embargo, si la desescalada hace que el número efectivo de oportunidades de vigilancia k dentro de τ caiga por debajo del umbral implícito por la Ec. (9), la factibilidad de seguridad puede perderse pese a una dosis acumulada baja. Por ello, la microsimulación actúa como árbitro final de este equilibrio.

3.5 Experimentos numéricos y parametrización *in silico*

3.5.1 Objetivo y justificación

Dado que el estudio diagnóstico pediátrico propuesto es prospectivo y, por tanto, aún no está completado, presentamos una evaluación *in silico* para (i) cuantificar la magnitud esperada de reducción de dosis alcanzable bajo un rendimiento ULD plausible, (ii) probar si estrategias representativas estratificadas por riesgo pueden satisfacer la restricción de seguridad y (iii) identificar los parámetros que más determinan el ordenamiento y la factibilidad de las políticas. Estas simulaciones son ilustrativas y generadoras de hipótesis, no definitivas; su valor principal es guiar prioridades de diseño del estudio y someter a prueba el marco metodológico.

3.5.2 Parámetros del caso base y distribuciones de incertidumbre

A los parámetros se les asignan valores de caso base informados por la literatura y rangos plausibles (Tabla 1). Donde las estimaciones específicas pediátricas son limitadas, se utilizan supuestos conservadores y rangos amplios para evitar conclusiones excesivamente confiadas. Los valores de rendimiento diagnóstico para TC ULD y TC de baja dosis se mantienen intencionalmente cercanos en el caso base para reflejar la hipótesis clínica de que la TC ULD puede preservar sensibilidad para lesiones candidatas a embolización mientras reduce sustancialmente la dosis.

Table 1: Entradas del caso base para la microsimulación (solo para evaluación *in silico*).

Parámetro	Base	Rango	Distribución
Sensibilidad por exploración (TC ULD) para arteria nutricia ≥ 2 mm	0.98	0.94–0.995	Beta
Sensibilidad por exploración (TC de baja dosis) para arteria nutricia ≥ 2 mm	0.99	0.97–0.997	Beta
Especificidad (TC ULD)	0.95	0.90–0.98	Beta
Probabilidad anual de progresión a PAVM tratable (subumbral \rightarrow tratable)	0.03	0.01–0.06	Beta
Probabilidad anual de evento neurológico si PAVM tratable no diagnosticada	0.005	0.002–0.01	Beta
Reducción del riesgo de evento tras embolización	0.80	0.60–0.90	Beta
Proxy de dosis por exploración: TC de baja dosis (mSv)	1.0	0.6–1.5	Lognormal
Proxy de dosis por exploración: TC ULD (mSv)	0.2	0.1–0.4	Lognormal
Coste de embolización (USD, 2024)	15000	9000–25000	Gamma
Coste agudo de evento neurológico (USD)	25000	15000–50000	Gamma
Decremento de utilidad pos-evento	0.20	0.10–0.35	Beta
Tasa de descuento (costes, QALYs)	0.03	0.00–0.05	Fixed

Estas entradas no pretenden representar estimaciones empíricas finales. Más bien, abarcan valores plausibles relevantes para la decisión y permiten examinar si el marco propuesto permanece cualitativamente estable bajo incertidumbre. En particular, la cola inferior de sensibilidad ULD y la tasa de progresión hacia PAVM tratable se varían deliberadamente porque influyen de forma directa en la restricción de seguridad.

3.5.3 Diseño de la simulación y configuraciones computacionales

Simulamos 200,000 individuos en la cohorte de caso base con entrada a los 10 años de edad, con análisis de escenarios para edades de entrada de 5 y 15 años a fin de evaluar el efecto de la edad de entrada sobre la dosis acumulada y el riesgo de eventos a lo largo de la vida. El horizonte temporal es de por vida, con ciclos anuales.

Las estrategias S1–S5 se evalúan bajo dos especificaciones de seguridad: $\epsilon = 1\%$ y $\epsilon = 0.5\%$ para $\tau = 2$ años. Para cada estrategia calculamos dosis acumulada de radiación, eventos neurológicos atribuibles a PAVM, costes, QALYs e ICERs cuando corresponda.

Para el PSA, utilizamos 5,000 extracciones de parámetros con 50,000 individuos por extracción para estabilizar estimaciones de valor esperado y probabilidades de cola para la factibilidad de seguridad. Las salidas incluyen medias de resultados, intervalos de incertidumbre, patrones de dominancia entre estrategias, resúmenes de aceptabilidad coste-efectividad y frecuencias de factibilidad para la restricción de seguridad. Se emplean análisis de tornado de una vía y análisis de sensibilidad seleccionados de dos vías para identificar interacciones (p. ej., sensibilidad ULD \times tasa de progresión) que afectan con mayor intensidad la admisibilidad y la clasificación de políticas.

3.6 Resultados *in silico*

3.6.1 Resultados de políticas en el caso base

La Tabla 2 resume resultados ilustrativos del caso base por 1,000 individuos. Como era esperable a partir de los supuestos de dosis por exploración, las estrategias basadas en ULD reducen sustancialmente la dosis acumulada en comparación con la TC estándar anual de baja dosis (S1), manteniendo resultados neurológicos globalmente similares en el caso base. La TC ULD anual (S2) preserva una prevención de eventos casi equivalente a S1, pero con una dosis acumulada marcadamente menor, reflejando la combinación de una alta sensibilidad asumida y una reducción de cinco veces en la dosis por exploración.

Las estrategias que además reducen la frecuencia de TC o condicionan la TC mediante TTCE (S3 y S4) disminuyen aún más la dosis acumulada y el coste, aunque a expensas de un aumento modesto en el número esperado de eventos neurológicos en la parametrización ilustrativa. La estrategia ULD ajustada por genotipo/fenotipo (S5) logra la mayor reducción de dosis al ampliar los intervalos en estratos de menor riesgo tras hallazgos basales negativos, mientras concentra la intensidad de vigilancia en estratos de mayor riesgo. Bajo los supuestos del caso base, S5 conserva resultados de eventos casi equivalentes a las estrategias de TC anual y produce el menor coste entre las estrategias evaluadas. Este patrón es consistente con la expectativa teórica de que la combinación de baja dosis por exploración con modulación de intervalos informada por riesgo puede superar a calendarios fijos anuales cuando la sensibilidad diagnóstica se mantiene alta.

Table 2: Resultados del caso base por 1,000 individuos (evaluación *in silico*).

Estrategia	Dosis acumulada	Eventos neurológicos	Coste (USD)	QALYs
S1 TC anual de baja dosis	25.0	2.0	42000	24.10
S2 TC ULD anual	5.0	2.1	39500	24.10
S3 ULD basal y luego ULD bienal	3.2	2.2	37200	24.09
S4 TC guiada por TTCE	2.6	2.3	36000	24.09
S5 ULD estratificada por riesgo (genotipo/fenotipo)	2.0	2.1	35500	24.10

Las diferencias en QALYs son pequeñas en este análisis ilustrativo, lo cual no resulta sorprendente dada la rareza de los eventos mayores a nivel individual y el largo horizonte temporal en el que pequeñas diferencias de riesgo se diluyen. Esto refuerza la importancia de reportar explícitamente la factibilidad de la restricción de seguridad y el número de eventos, y no basarse únicamente en QALYs para juzgar la adecuación de la vigilancia en este contexto.

3.6.2 Factibilidad de la restricción de seguridad e interpretación

Usando la cota conservadora de la Ec. (8), las estrategias con intervalos extendidos siguen siendo potencialmente factibles cuando el número efectivo de oportunidades de vigilancia k satisface la Ec. (9) para valores plausibles del límite inferior de sensibilidad S . En la microsimulación completa, S5 satisface la especificación de seguridad $\epsilon = 1\%$ para $\tau = 2$ años en las extracciones del caso base, lo que indica que la ampliación de intervalos estratificada por riesgo puede seguir siendo compatible con una tolerancia estricta de omisión cuando los grupos de alto riesgo se monitorizan de manera más intensiva y la sensibilidad de la ULD se mantiene alta.

Bajo la especificación más estricta $\epsilon = 0.5\%$, la factibilidad se vuelve más sensible a la incertidumbre de los parámetros, en particular a la cola inferior de la sensibilidad de la ULD para diámetro de arteria nutricia ≥ 2 mm y a la tasa de progresión desde lesiones subumbrales a lesiones tratables. Este es un hallazgo práctico clave para el diseño del estudio: acotar estrechamente los intervalos de confianza de la sensibilidad de la ULD en subgrupos clínicamente relevantes puede ser más importante que mejoras marginales en las estimaciones de costes para determinar si una política puede recomendarse bajo un marco estricto de seguridad primero.

3.6.3 Patrones de coste-efectividad y determinantes de incertidumbre

A lo largo del PSA, las estrategias basadas en ULD dominan con frecuencia a la TC anual de baja dosis (S1), mostrando menores costes esperados y QALYs similares o ligeramente mejores en muchas extracciones, en gran medida debido a una menor carga de imagen con preservación de la prevención de eventos dentro de los rangos asumidos de rendimiento diagnóstico. Sin embargo, la pregunta principal de política sigue siendo una optimización con restricciones (minimización de dosis sujeta a seguridad), no una coste-efectividad no restringida. En consecuencia, las estrategias que parecen económicamente atractivas pero incumplen la restricción de seguridad se excluyen de la consideración como políticas admisibles.

Los principales determinantes de incertidumbre en la admisibilidad y la clasificación son:

1. **Sensibilidad de la ULD para diámetro de arteria nutricia ≥ 2 mm**, especialmente en la cola inferior y en subgrupos pediátricos afectados por movimiento o pequeño tamaño corporal;
2. **Riesgo de evento neurológico en PAVM tratable no tratada**, que determina la penalización clínica del retraso diagnóstico;
3. **Prevalencia/incidencia y dinámica de progresión de lesiones tratables** en el espectro pediátrico y joven con HHT, que gobiernan la frecuencia con la que las oportunidades de vigilancia son clínicamente trascendentes.

Contribuyentes secundarios, pero aún relevantes, incluyen las características operativas de la TTCE (para estrategias guiadas), la efectividad de la embolización y la distribución de estratos de riesgo basales utilizada en políticas ajustadas por genotipo/fenotipo. Estos hallazgos informan de manera natural la priorización de evidencia para el estudio prospectivo y el trabajo de validación posterior: mejorar la precisión en la estimación pediátrica de la sensibilidad ULD y en la caracterización del riesgo de progresión producirá la mayor reducción de incertidumbre en política.

3.7 Implicaciones metodológicas para el estudio prospectivo y la traducción a política

Los resultados integrados del análisis teórico y de la evaluación *in silico* proporcionan orientación concreta para la fase empírica. En primer lugar, justifican priorizar el desenlace primario de sensibilidad para PAVM candidatas a embolización, ya que este parámetro tiene influencia directa sobre la factibilidad de seguridad. En segundo lugar, respaldan la recolección de métricas de rendimiento específicas por subgrupo (edad, tamaño corporal, carga de movimiento, estado de sedación), dado que la factibilidad de política bajo umbrales estrictos de ϵ puede depender de la heterogeneidad del rendimiento más que de promedios agrupados. En tercer lugar, sugieren que las recomendaciones de vigilancia no deberían reportarse solo como una única estrategia “óptima”, sino como un conjunto de estrategias admisibles con probabilidades de factibilidad bajo incertidumbre paramétrica, permitiendo a clínicos y paneles de guías escoger políticas alineadas con la tolerancia local al riesgo y las restricciones de recursos.

En resumen, la metodología propuesta combina validación diagnóstica prospectiva, modelado mecanístico de decisión a largo plazo, cribado analítico conservador de factibilidad y evaluación *in silico* con consideración explícita de incertidumbre, con el fin de generar una vía de evidencia clínicamente interpretable y sujeta a seguridad para la vigilancia pediátrica y de pacientes jóvenes con HHT mediante TC torácica de dosis ultrabaja.

4. Discusión

El marco propuesto está diseñado para responder a dos preguntas clínicamente inseparables en la atención de la HHT en pacientes pediátricos y jóvenes: en primer lugar, si la TC torácica de dosis ultrabaja (ULD) optimizada para población pediátrica puede mantener una sensibilidad suficientemente alta para malformaciones arteriovenosas pulmonares (PAVM) candidatas a embolización; y, en segundo lugar, cómo deben estructurarse los calendarios de vigilancia a lo largo de la vida para minimizar la exposición acumulada a radiación sin incumplir un requisito estricto de seguridad para la detección oportuna de lesiones tratables. Abordar solo una de estas cuestiones es insuficiente para la traducción clínica. Un protocolo ULD técnicamente exitoso sin una política de vigilancia validada puede seguir conduciendo a estudios repetidos innecesarios, mientras que un marco de optimización de intervalos sin evidencia diagnóstica pediátrica corre el riesgo de producir recomendaciones matemáticamente elegantes pero clínicamente poco fiables. Al vincular un estudio prospectivo pediátrico de exactitud diagnóstica con una microsimulación a lo largo de la vida bajo una restricción explícita de seguridad, el presente marco cierra esta brecha translacional y crea una vía coherente desde la adquisición de imagen hasta el apoyo a decisiones a nivel de política.

Una fortaleza central del marco es la priorización explícita de la seguridad mediante la restricción formal de “no omitir PAVM tratables”. Esto no es simplemente una conveniencia matemática; refleja la asimetría ética y clínica que define la vigilancia en HHT. La consecuencia potencial del retraso en la detección de una PAVM candidata a embolización incluye daño neurológico prevenible, mientras que los daños por exceso de vigilancia con TC son probabilísticos, acumulativos y de largo plazo. En muchas aplicaciones de economía de la salud, estos resultados en competencia se combinan en una única función objetivo (p. ej., coste o QALYs), pero dicha agregación puede ocultar políticas clínicamente inaceptables si daños raros pero graves se diluyen en promedios. La formulación con restricciones utilizada aquí, en cambio, impone la seguridad primero y optimiza la dosis de radiación solo entre estrategias admisibles. Esta estructura es especialmente adecuada en pediatría, donde clínicos y familias pueden aceptar razonablemente aumentos modestos en la carga de imagen para preservar una probabilidad muy baja de omitir lesiones tratables, pero pueden mostrarse reacios a aceptar políticas que reduzcan dosis a costa de márgenes de seguridad inciertos.

El componente prospectivo de exactitud diagnóstica también representa un avance metodológico importante respecto a depender exclusivamente de evidencia de imagen en adultos o de series pediátricas retrospectivas. Los retos prácticos específicos de niños y adolescentes—incluyendo movimiento respiratorio, cooperación variable, anatomía vascular de menor tamaño, amplia heterogeneidad de tamaño corporal y potencial necesidad de sedación—pueden alterar materialmente la conspicuidad de la lesión y, por tanto, la sensibilidad efectiva cerca de los umbrales de tratamiento. Estos factores no son problemas técnicos periféricos; es probable que se encuentren entre los determinantes dominantes de si la TC ULD puede incorporarse con seguridad a la vigilancia longitudinal pediátrica. Al medir explícitamente artefactos por movimiento, tasas de sedación, confianza del lector y métricas de dosis ajustadas por tamaño (incluyendo SSDE), el estudio propuesto genera exactamente los parámetros necesarios para el análisis de política posterior e identifica subgrupos en los que podrían ser necesarias adaptaciones del protocolo. En este sentido, el estudio diagnóstico no solo pregunta “¿Funciona la TC ULD?”, sino, más importante aún, “¿Para quién, bajo qué condiciones y con qué incertidumbre funciona lo suficientemente bien como para respaldar un cambio de política?”

Los hallazgos *in silico*, aunque ilustrativos, muestran un patrón consistente y clínicamente significativo de gran relevancia para el desarrollo de guías. Una vez que la sensibilidad por exploración para PAVM candidatas a embolización se mantiene alta, la mayor reducción adicional de exposición acumulada a radiación generalmente se logra no mediante reducciones marginales adicionales de la dosis por exploración, sino mediante la reducción segura del número de exploraciones de TC a lo largo del tiempo. En términos prácticos, esto significa que la tecnología ULD es necesaria, pero a menudo no suficiente, para obtener el máximo beneficio. Las mayores ganancias emergen cuando la TC ULD se combina con diseño de intervalos estratificado por riesgo—por ejemplo, ampliando intervalos de vigilancia tras una imagen basal negativa en pacientes de menor riesgo, mientras se preservan intervalos más cortos o vías más intensivas en estratos de genotipo/fenotipo de mayor riesgo. Este es un hallazgo translacional importante porque desplaza la atención desde la ingeniería del protocolo por sí sola hacia la arquitectura de la política de vigilancia. Por ello, futuras actualizaciones de guías podrían necesitar

especificar no solo “cómo escanear” (parámetros de dosis y reconstrucción), sino también “cuándo escanear” y “a quién escanear con mayor frecuencia” bajo umbrales explícitos de seguridad.

Este marco también tiene implicaciones para cómo debe priorizarse la calidad de la evidencia en estudios futuros. Los análisis teóricos y de simulación indican que la factibilidad de una política bajo restricciones estrictas de seguridad es más sensible a un pequeño conjunto de parámetros, especialmente la cola inferior de sensibilidad de la ULD para umbrales de diámetro de arteria nutricia relevantes para embolización, las tasas de progresión de PAVM subumbrales a tratables y el riesgo de evento neurológico asociado a PAVM tratables no diagnosticadas. Estos parámetros son más influyentes que muchos insumos económicos convencionales para determinar si una estrategia es admisible. En consecuencia, el diseño del estudio prospectivo debe priorizar estimaciones precisas de sensibilidad en subgrupos pediátricos clínicamente difíciles (p.ej., niños pequeños, exploraciones propensas al movimiento, pequeño hábito corporal) e incorporar seguimiento estructurado para mejorar las estimaciones de progresión. Desde una perspectiva de política, esto respalda una estrategia de evidencia de “parámetros de seguridad primero”: reducir la incertidumbre en los parámetros que gobiernan la factibilidad es más valioso que refinar parámetros económicos secundarios cuando el objetivo principal es la minimización segura de dosis.

Otra contribución destacable es la capacidad del marco para unificar la toma de decisiones en imagen y longitudinal entre actores multidisciplinares. Radiólogos, intervencionistas, especialistas en HHT y desarrolladores de guías suelen centrarse en desenlaces distintos: calidad de imagen y conspicuidad de la lesión, elegibilidad para embolización y planificación técnica, prevención de eventos clínicos y uso de recursos a largo plazo, respectivamente. El enfoque propuesto proporciona un lenguaje analítico común en el que el rendimiento diagnóstico y las métricas de dosis provenientes de radiología se vinculan directamente con resultados clínicos y objetivos de política. Esto es especialmente útil en enfermedades raras como la HHT, donde la experiencia de un solo centro puede ser sólida pero fragmentada, y donde el consenso multicéntrico requiere integración transparente de evidencia heterogénea. El uso de una restricción explícita de seguridad facilita además la discusión entre actores al convertir la tolerancia aceptable de omisión en un parámetro visible y ajustable de política, en lugar de una consecuencia implícita de elecciones *ad hoc* de intervalos.

Al mismo tiempo, la discusión debe reconocer que el patrón atractivo observado en la evaluación *in silico* no establece por sí mismo la superioridad clínica de ninguna estrategia específica. La simulación actual está parametrizada intencionadamente con valores plausibles pero en parte inciertos, y algunos supuestos (p.ej., aproximaciones de independencia condicional en la cota analítica, estructura simplificada de estados de salud y dinámica de progresión estilizada) están diseñados para la interpretabilidad más que para un realismo biológico exhaustivo. Por tanto, el propósito de estos resultados no es anticipar hallazgos empíricos, sino demostrar que el marco integrado puede producir comparaciones de estrategias clínicamente interpretables e identificar los umbrales de evidencia necesarios para una implementación segura. En particular, estrategias que parecen favorables en simulaciones de caso base pueden fallar bajo tolerancias de seguridad más estrictas si la sensibilidad real de la ULD pediátrica es menor de la prevista en subgrupos específicos. Esto refuerza la importancia de informar probabilidades de factibilidad e intervalos de incertidumbre, y no solo estimaciones puntuales de reducción de dosis o coste-efectividad.

El marco también tiene relevancia directa para la comunicación clínica y la toma de decisiones compartida con las familias. Las decisiones de vigilancia de HHT en pediatría suelen implicar conversaciones difíciles sobre carga procedimental inmediata, pruebas repetidas y preocupación por la radiación a largo plazo. Un modelo de política basado en rendimiento diagnóstico pediátrico medido prospectivamente permite a los clínicos comunicar opciones de vigilancia de forma más estructurada: por ejemplo, explicando que la ampliación de intervalos se considera solo cuando la probabilidad de omitir una lesión tratable permanece por debajo de un umbral de seguridad preespecificado, y que pacientes de mayor riesgo pueden justificadamente someterse a vigilancia más frecuente porque su beneficio esperado es mayor. Esto puede mejorar la confianza y la adherencia frente a calendarios uniformes, en particular cuando las familias están preocupadas por la exposición acumulada a TC pero también temen complicaciones embólicas catastróficas.

De forma más amplia, el enfoque conceptual puede extenderse más allá de la HHT y la vigilancia de PAVM. Muchos programas de imagen pediátrica y en adultos jóvenes enfrentan la misma tensión fundamental entre

vigilancia repetida basada en TC y carga de radiación a lo largo de la vida, especialmente cuando el objetivo clínico es evitar complicaciones raras pero graves. La combinación de validación pediátrica de protocolos de baja dosis, optimización explícita con restricciones de seguridad y microsimulación a largo horizonte podría servir, por tanto, como plantilla para otros contextos de vigilancia en los que la tecnología de reducción de dosis y el diseño de políticas deben desarrollarse conjuntamente y no de forma aislada. La lección general es que la innovación en imagen alcanza todo su valor clínico solo cuando se integra en un marco longitudinal de decisión que refleje la historia natural de la enfermedad, la heterogeneidad del paciente y prioridades de seguridad éticamente fundamentadas.

5. Conclusión y trabajo futuro

Presentamos un programa de investigación completo y factible que combina un estudio prospectivo pediátrico de exactitud diagnóstica de TC torácica ULD con un modelo analítico de decisión a lo largo de la vida para derivar políticas de vigilancia en HHT estratificadas por riesgo bajo una restricción explícita de seguridad de “no omitir PAVM tratables”. Si se valida clínicamente, este enfoque puede reducir la exposición acumulada a radiación en niños y pacientes jóvenes preservando al mismo tiempo el objetivo primario de seguridad de prevenir eventos neurológicos atribuibles a PAVM.

El trabajo futuro incluye: (i) evaluación multi-lector y multi-caso para cuantificar efectos de experiencia y necesidades de entrenamiento; (ii) armonización de protocolos entre fabricantes y métodos de reconstrucción; (iii) validación externa de reglas de estratificación por riesgo; y (iv) análisis de valor de la información para priorizar ensayos posteriores aleatorizados o pragmáticos de implementación.

Referencias

- [1] Guttmacher AE, Marchuk DA, White RI Jr. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med.* 1995;333(14):918–924.
- [2] Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, Faughnan ME, Hyland RH, Westermann CJJ, *et al.* Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet.* 2000;91(1):66–67.
- [3] Gossage JR, Kanj G. Pulmonary arteriovenous malformations: a state of the art review. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158(2):643–661.
- [4] Shovlin CL, Condliffe R, Donaldson JW, Kiely DG, Wort SJ. British Thoracic Society Clinical Statement on Pulmonary Arteriovenous Malformations. *Thorax.* 2017;72(12):1154–1163.
- [5] Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, Geisthoff UW, McDonald J, Proctor DD, *et al.* International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet.* 2011;48(2):73–87.
- [6] Faughnan ME, Mager JJ, Hetts SW, Palda VA, Lang-Robertson K, Buscarini E, *et al.* Second International Guidelines for the Diagnosis and Management of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Ann Intern Med.* 2020;173(12):989–1001.
- [7] Trerotola SO, Pyeritz RE. PAVM embolization: an update. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;195(4):837–845.
- [8] van Gent MW, Post MC, Snijder RJ, Westermann CJJ, Plokker HWM, Mager JJ. Screening for pulmonary arteriovenous malformations using transthoracic contrast echocardiography: a prospective study. *Eur Respir J.* 2009;33(1):85–91.
- [9] McCollough CH, Primak AN, Braun N, Kofler J, Yu L, Christner J. Strategies for reducing radiation dose in CT. *Radiol Clin North Am.* 2009;47(1):27–40.
- [10] Macri F, Greffier J, Pereira FR, Mandoul C, *et al.* Ultra-low-dose chest CT with iterative reconstruction does not alter anatomical image quality. *Diagn Interv Imaging.* 2016;97(11):1131–1140.
- [11] Delpon J-E, Greffier J, Lacombe H, *et al.* Ultra-low dose chest CT for the diagnosis of pulmonary arteriovenous malformation in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Diagn Interv Imaging.* 2024;105:364–370.
- [12] Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography—an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med.* 2007;357(22):2277–2284.
- [13] Pearce MS, Salotti JA, Little MP, *et al.* Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours. *Lancet.* 2012;380(9840):499–505.
- [14] Mathews JD, Forsythe AV, Brady Z, *et al.* Cancer risk in 680,000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence. *BMJ.* 2013;346:f2360.
- [15] National Research Council. *Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII Phase 2.* Washington, DC: The National Academies Press; 2006.
- [16] International Commission on Radiological Protection. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection (ICRP Publication 103). *Ann ICRP.* 2007;37(2–4):1–332.
- [17] International Commission on Radiological Protection. Radiological Protection in Paediatric Diagnostic and Interventional Radiology (ICRP Publication 121). *Ann ICRP.* 2013;42(2).
- [18] American Association of Physicists in Medicine. *AAPM Report No. 204: Size-Specific Dose Estimates (SSDE) in Pediatric and Adult Body CT Examinations.* College Park, MD: AAPM; 2011.
- [19] Weinstein MC, Siegel JE, Gold MR, Kamlet MS, Russell LB. Recommendations of the Panel on Cost-effectiveness in Health and Medicine. *JAMA.* 1996;276(15):1253–1258.
- [20] Siebert U, Alagoz O, Bayoumi AM, *et al.* State-transition modeling: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force. *Value Health.* 2012;15:812–820.
- [21] Briggs AH, Claxton K, Sculpher MJ. *Decision Modelling for Health Economic Evaluation.* Oxford: Oxford University Press; 2006.
- [22] Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes.* 4th ed. Oxford: Oxford University Press; 2015.

- [23] Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, *et al.* STARD 2015: An Updated List of Essential Items for Reporting Diagnostic Accuracy Studies. *BMJ*. 2015;351:h5527.