

RESUMEN

INTRODUCCIÓN:

El remodelado vascular en la HAP implica cambios en la morfología de la pared. En el estudio fase 2 TORREY en HAP, seralutinib, un inhibidor inhalado de tirosina quinasas, redujo la resistencia vascular pulmonar y el remodelado vascular. Aplicamos un método novedoso de análisis por TAC para cuantificar, por primera vez, cambios en la morfología de la pared vascular asociados al seralutinib.

MÉTODOS:

Se realizaron reconstrucciones arteriales y se calcularon métricas de la pared vascular a partir de TC torácicas sin contraste mediante un regresor de red neuronal entrenado en árboles vasculares sintéticos. Las métricas son BV1/BV20 (relación entre vasos de <1 mm² y <20 mm²) y WVR3-4 (relación entre el volumen de pared y el volumen total de vasos de 3–4 mm²). A las 24 semanas en el estudio TORREY se emplearon modelos lineales mixtos para evaluar los efectos del tratamiento con seralutinib (n=7) frente a placebo (n=12). Se evaluaron relaciones mediante las correlaciones de Spearman.

ANTECEDENTES

- Seralutinib, un inhibidor inhalado de las quinasas PDGFR, CSF1R y c-KIT, demostró mejoras significativas en la resistencia vascular pulmonar en el estudio de fase 2 TORREY en pacientes con hipertensión pulmonar del Grupo 1 de la OMS¹
- En un subestudio de tomografía computarizada (TC) cuantitativa de TORREY, seralutinib mejoró la relación del volumen de los vasos sanguíneos (BVV) de las arterias pulmonares (AP) con un área de sección transversal (CSA) <5 mm² respecto a aquellas con una CSA >10 mm² (BV5A/BV10A) tras 24 semanas de tratamiento frente a placebo²
- Los cambios en el volumen de la pared de los vasos pre-acinares como reflejo del grosor de la pared pueden ser una medida complementaria de los posibles efectos de remodelación inversa, además de los cambios en el BVV de las AP con CSA más pequeña
- En un análisis post hoc del conjunto de datos de imágenes de TC del estudio TORREY, aplicamos un método novedoso de análisis de imágenes de TC derivado de inteligencia artificial (IA) para cuantificar, por primera vez, los cambios en los volúmenes de la pared vascular y la razón BVV en vasos más pequeños asociados con el tratamiento con seralutinib

MÉTODOS

- Las reconstrucciones arteriales y las métricas de la pared vascular se computaron a partir de TC de tórax sin contraste utilizando un regresor de red neuronal entrenado en árboles vasculares sintéticos (**Figura 1**)
- Las métricas vasculares clave basadas en IA incluyeron la relación de volumen de pared (WVR) 3-4 y BV1/BV20 (**Figura 2**)
- Modelos lineales mixtos evaluaron los efectos del tratamiento con seralutinib (n=7) frente a placebo (n=12) a las 24 semanas en el estudio TORREY
- Las correlaciones de Spearman evaluaron las relaciones entre los cambios en las métricas vasculares y los cambios en los parámetros de cateterismo cardíaco derecho desde el inicio hasta la semana 24

Figura 1. Flujo de análisis vascular y métricas primarias de imagen vascular.

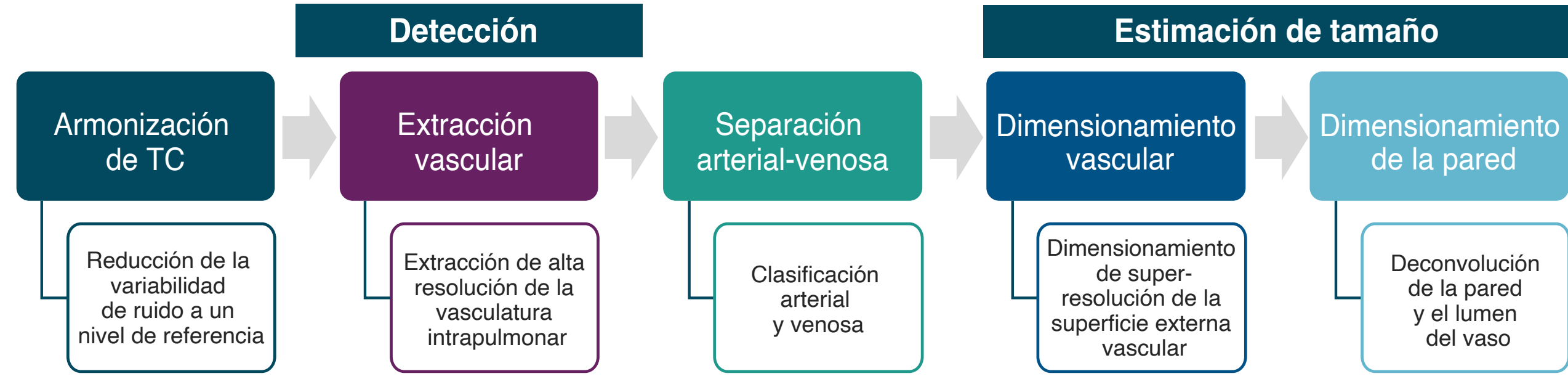
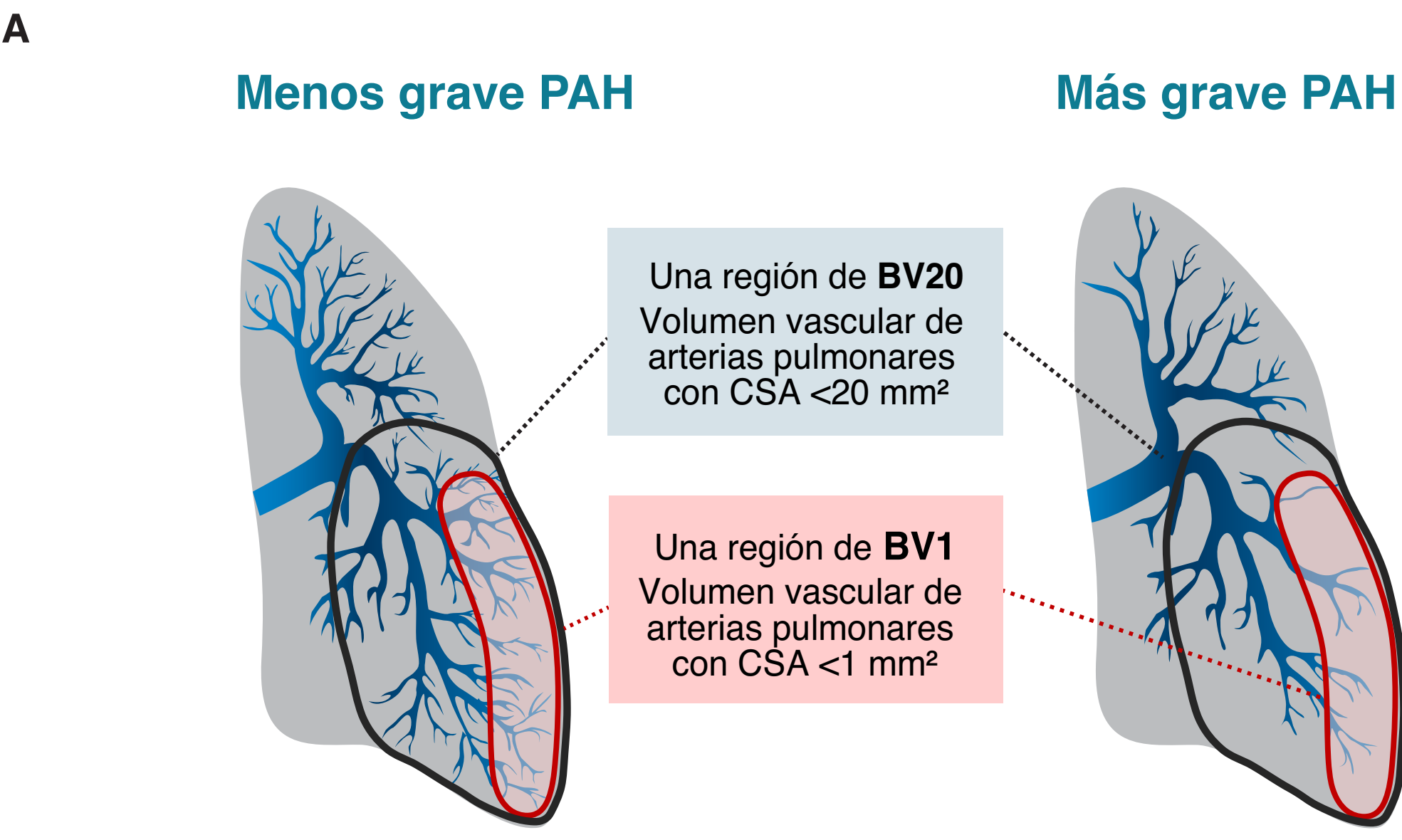


Figura 2. Cambios en la vasculatura pulmonar cuantificables mediante imagen de TC (A) y redefinición de los valores de corte de las métricas primarias de imagen vascular (B).



WVR3-4

- Volumen de la pared vascular (gris) para vasos de 3–4 mm² normalizado al volumen total de los vasos en este rango de tamaño (gris + rojo)
- Refleja el engrosamiento proporcional de la pared en relación con el volumen luminal en una región de vasos preacinares
- Región más pequeña que puede analizarse con el método actual basado en IA debido a factores de señal/ruido

BV1/BV20

- Volumen normalizado de vasos periféricos pequeños (vasos <1 mm² [1] relativo a los vasos <20 mm² [2])
- Refleja el reclutamiento y la poda de vasos pequeños

B(V)V, volumen sanguíneo (vascular); CSA, área de sección transversal; PAH, hipertensión arterial pulmonar; WVR, razón volumen-pared.

RESULTADOS:

Seralutinib aumentó BV1/BV20 (p=0.02) y redujo WVR3-4 (p=0.021) frente a placebo. Se observaron correlaciones entre los cambios en BV1/BV20 y RVP (r=−0.32) y GC (r=0.44), y entre los cambios en WVR3-4 y RVP (r=0.47), GC (r=−0.42) y PAPm (r=0.44).

CONCLUSIÓN:

En este análisis exploratorio, seralutinib mejoró métricas de remodelado vascular, correlacionandose con cambios hemodinámicos. Estos resultados respaldan el efecto de seralutinib sobre el remodelado y destacan la utilidad del análisis por TAC impulsado por IA en la evaluación del tratamiento en HAP.

RESULTADOS

Tabla 1. Características basales de los pacientes.

Característica	Total	Característica	Total
N	19	Clasificación de PAH, n (%)	
Edad, media (DE), años	49.3 (12.1)	Idiopática	10 (52.6)
Sexo, n (%)		Hereditaria	2 (10.5)
Femenino	18 (94.7)	Asociada a enfermedad del tejido conectivo (CTD)	3 (15.8)
IMC, media (DE)	30.42 (7.59)	Inducida por fármacos o toxinas	3 (15.8)
Tratamiento, n (%)		Asociada a cortocircuitos congénitos	1 (5.3)
Seralutinib	7 (36.8)	OMS FC, n (%)	
Placebo	12 (63.2)	Clase II	7 (36.8)
		Clase III	12 (63.2)

IMC: índice de masa corporal; CTD: enfermedad del tejido conectivo; FC: clase funcional; PAH: hipertensión arterial pulmonar; DE: desviación estándar; OMS: Organización Mundial de la Salud.

Figura 3. Seralutinib redujo WVR3-4 (p=0.021) (A) y aumentó el BV1/BV20 arterial (p=0.02) (B) en comparación con placebo.

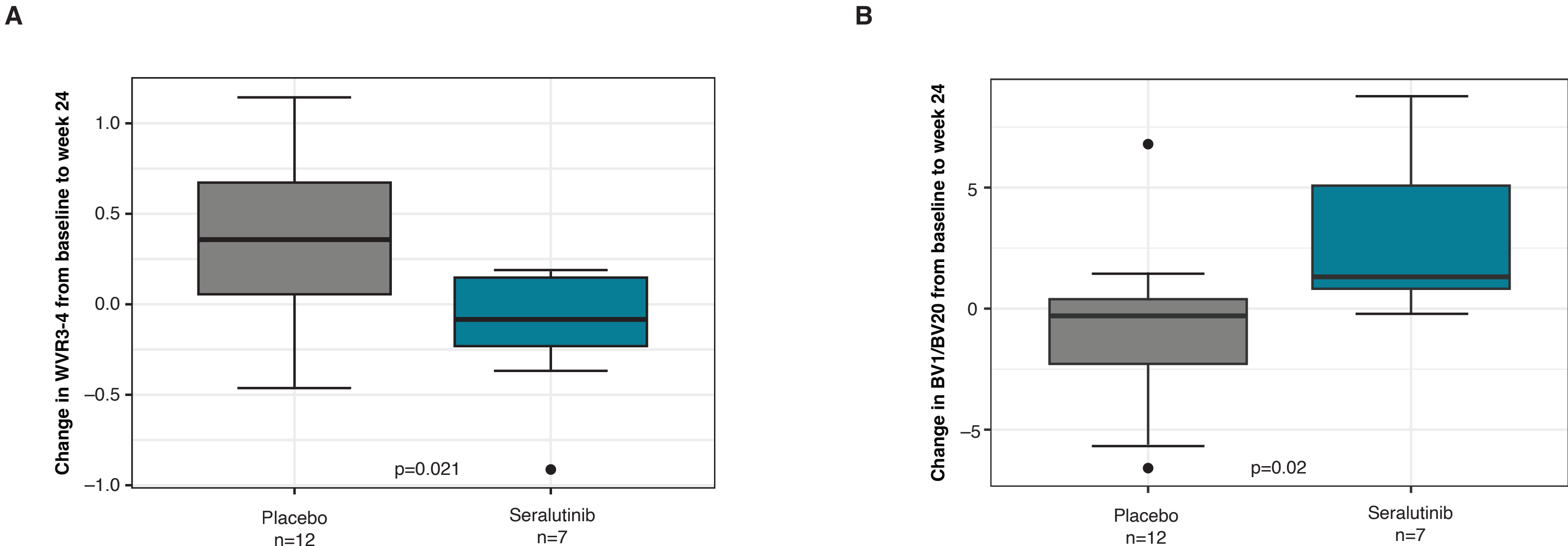
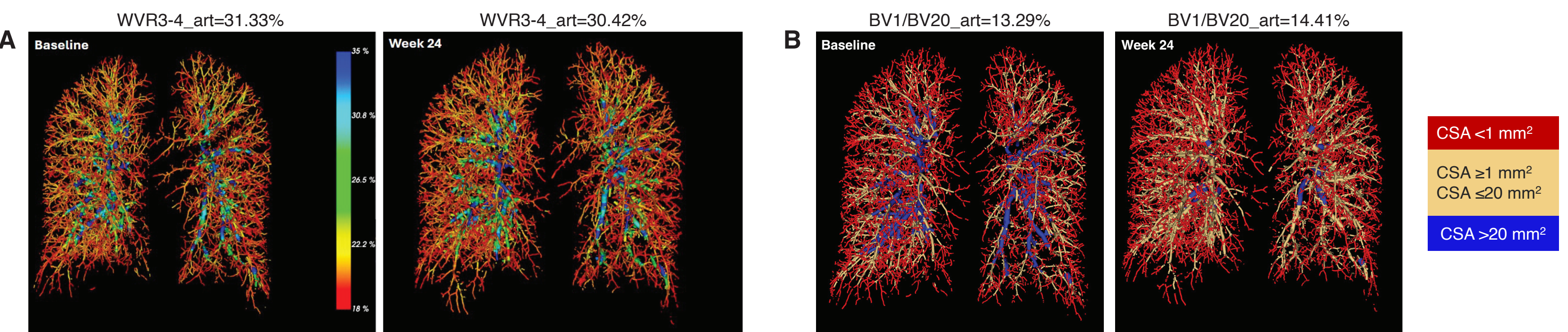
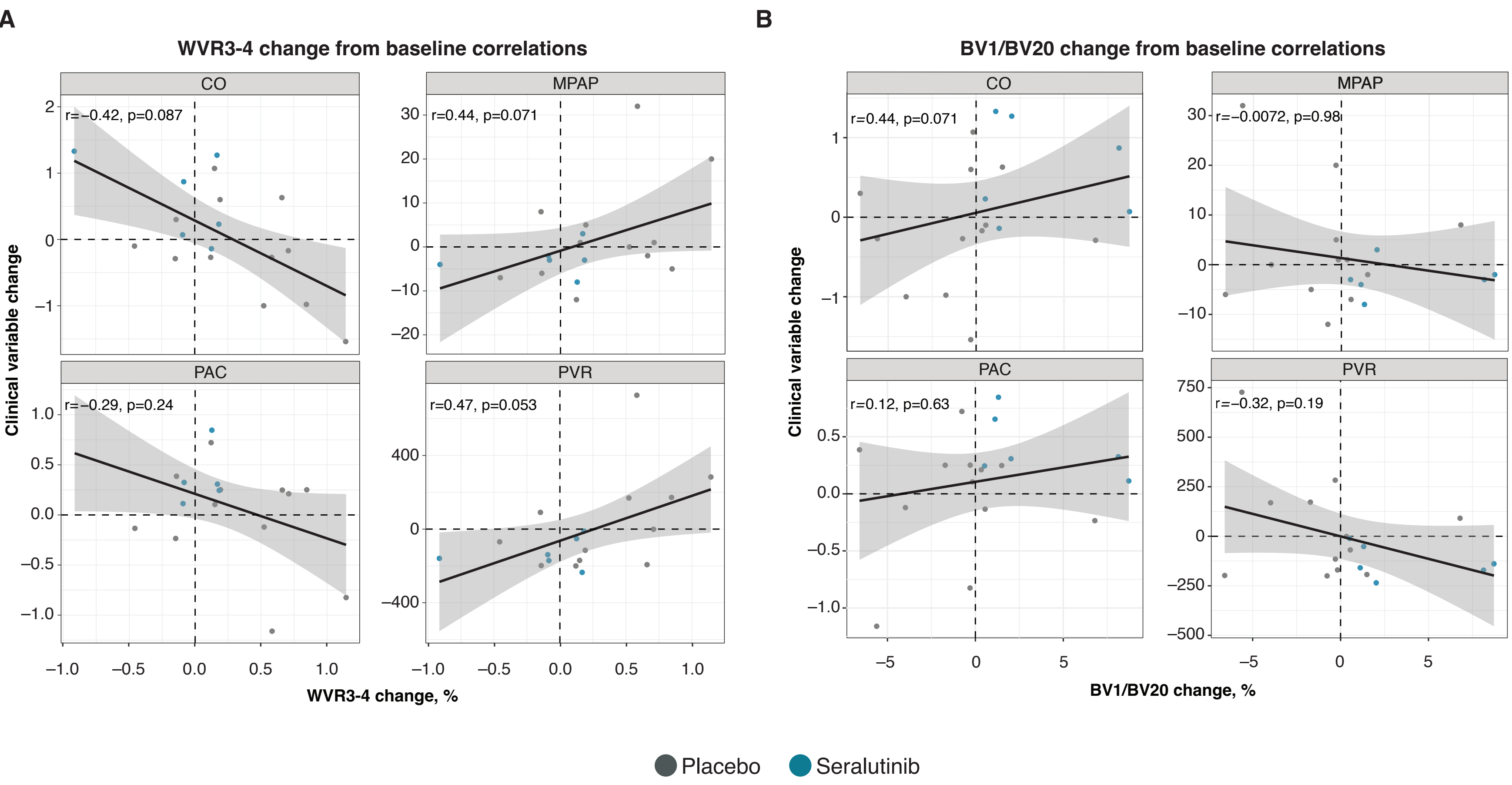


Figura 4. Renderizaciones 3D que ilustran los cambios a 24 semanas en el WVR3-4 arterial (A) y en BV1/BV20 (B) en tratamiento con seralutinib. A. Árbol vascular codificado por color según el porcentaje de la razón volumen-pared, donde el sombreado de amarillo a rojo indica una reducción en el grosor de la pared del vaso, lo cual es consistente con una respuesta al tratamiento. B. Visualización de los cambios en los vasos periféricos pequeños, codificados por color según el área transversal (CSA) del vaso. La respuesta a las 24 semanas mostró un aumento en el volumen normalizado de los vasos periféricos pequeños (BV1/BV20) y una disminución correspondiente en los vasos proximales (CSA >20 mm²), lo cual podría reflejar una reducción de la resistencia vascular distal.



Art: arterial; CSA: área de sección transversal.

Figura 5. Se observaron correlaciones entre los cambios en WVR3-4 y los cambios en PVR (r=0.47), CO (r=−0.42) y MPAP (r=0.44) (A), y entre los cambios en BV1/BV20 y PVR (r=−0.32) y CO (r=0.44) (B).



CO: gasto cardíaco; MPAP: presión arterial pulmonar media; PAC: complacencia arterial pulmonar; PVR: resistencia vascular pulmonar; WVR: razón volumen-pared.

CONCLUSIONES

- En este análisis exploratorio post hoc, seralutinib mejoró métricas de remodelación vascular, correlacionándose con cambios hemodinámicos
 - La medición del volumen de la pared de los vasos sanguíneos en los vasos preacinares respalda un efecto de remodelación inversa de seralutinib
 - La mejoría en BV1/BV20 sugiere un aumento en el volumen sanguíneo de las arterias pulmonares más pequeñas
 - WVR3-4 y BV1/BV20 se correlacionaron con medidas relevantes de hemodinámica cardiopulmonar
- Estos resultados respaldan el efecto de seralutinib sobre la remodelación vascular pulmonar y destacan la utilidad de la imagen de TC impulsada por IA en la evaluación del tratamiento en PAH

