

UNIVERSIDAD DE VALENCIA

Facultad de Medicina y Odontología
Departamento de Medicina



VNIVERSITATIS VALÈNCIA

**GRADACIÓN Y EXTENSIÓN CUANTITATIVA
DEL ENFISEMA PULMONAR EN
TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA Y SU
RELACIÓN CON LA FUNCIÓN PULMONAR Y
EL PRONÓSTICO CLÍNICO**

Proyecto de tesis doctoral

Presentada por:

María Luisa Peris Pérez

Directores:

Dr. Luis Martí Bonmatí

Dr. Roberto Sanz Requena

Prof. Dra. Estrella Fernández Fabrellas

Octubre 2022

DEDICATORIA

A mi familia, amigos que son familia y a mis directores de tesis, por recorrer conmigo este largo camino de cambios a nivel académico y personal. Y en especial, a tí mamá, gracias por absolutamente todo.

M^a Luísa

ÍNDICE

Abreviaturas	V
Palabras clave	VII
CAPÍTULO PRIMERO: INTRODUCCIÓN	1
1.1.- El impacto de la EPOC	3
1.2.- Breve revisión anatómica del parénquima pulmonar	6
1.3.- Diagnóstico de la EPOC	12
1.3.1.- Síntomas clínicos	13
1.3.2.- Exploración física	17
1.3.3.- Pruebas funcionales respiratorias ..	19
1.3.4.- Pruebas de imagen	25
CAPÍTULO SEGUNDO: OBJETIVOS	33
CAPÍTULO TERCERO: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA .	35
CAPÍTULO CUARTO: MATERIAL Y MÉTODO	43
4.1.- Técnica de TC-AR y variables descriptivas que se consideran criterios de inclusión	44
4.2.- Población de estudio	55

4.3.- Análisis de las imágenes	65
4.4.- Análisis estadístico	67
CAPÍTULO QUINTO: RESULTADOS	69
CAPÍTULO SEXTO: DISCUSIÓN	97
CAPÍTULO SÉPTIMO: CONCLUSIÓN	119
CAPÍTULO OCTAVO: BIBLIOGRAFÍA	123

ABREVIATURAS

- EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- SEPAR: sociedad española de Patología de Aparato Respiratorio.
- Fig: figura
- GBD: *Global Burden of Disease*
- OMS: Organización mundial de la Salud
- AVAD: años de vida ajustados por discapacidad
- MRC: *Medical Research Council*
- PFR: pruebas funcionales respiratorias
- DLCO: capacidad de difusión pulmonar del monóxido de carbón
- TLC: capacidad pulmonar total
- FEV1: volumen espirado máximo en el primer segundo
- FVC: capacidad vital forzada
- IT: índice de Tiffenau
- ATS: Sociedad Americana de Neumología

- ERS: Sociedad Europea de Enfermedades Respiratorias
- GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease;
- BODE: *Body mass index Obstruction bronchial Dyspnea Exercise*
- BODEx: Body mass index Obstruction bronchial Dyspnea Exercise Exacerbation
- TC: tomografía computarizada
- TC-AR: tomografía computarizada de alta resolución
- UH: unidades Hounsfield
- AWUV: área de superficie de las paredes de los alveolos distales por unidad de volumen pulmonar
- CHGUV: Consorcio Hospital General Universitario de Valencia
- kVp: kilovoltios
- mA: miliamperios
- ANOVA: análisis de la varianza

- IMC: índice de masa corporal
- LSD: lóbulo superior derecho
- LM: lóbulo medio
- LID: lóbulo inferior derecho
- LSI: lóbulo superior izquierdo
- LII: lóbulo inferior izquierdo

Palabras clave:

Enfisema pulmonar, tomografía computarizada de alta resolución (TC-AR), pruebas de función respiratoria, correlación.

CAPÍTULO PRIMERO: INTRODUCCIÓN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una afectación de elevada prevalencia y gran impacto socioeconómico. La Sociedad Española de Patología del Aparato Respiratorio (SEPAR) la define como una limitación al flujo aéreo, crónica y poco reversible, causada por una respuesta inflamatoria a toxinas, principalmente al humo del tabaco. El déficit de alfa1-antitripsina y varias exposiciones ocupacionales son otras causas, menos comunes, que hay que considerar en pacientes no fumadores. Es de destacar que hasta en el 25% de los casos no se encuentra factor etiológico (1). Es también importante resaltar que no se debe emplear el término EPOC para aquellos procesos que tienen una causa específica, como pueden ser la obstrucción de la vía aérea superior, la fibrosis quística o la bronquiolitis obliterante.

En la EPOC la limitación al flujo aéreo se debe a la combinación de dos factores principales: el remodelaje de la pequeña vía aérea y el enfisema, con una amplia variabilidad en la distribución y severidad de estos. De

esta combinación se obtienen tres subtipos de EPOC (*Fig. 1*), en función de la etiología predominante:

- EPOC tipo bronquitis crónica: es la forma clásica de la enfermedad, en la que se afecta la totalidad de la vía aérea, desde la tráquea (en forma de traqueomalacia) hasta la vía aérea distal.
- EPOC tipo enfisema: afecta principalmente a los alveolos, causada por la insuflación y posterior destrucción de los mismos.
- EPOC mixto: el tipo bronquitis crónica y el tipo enfisematoso coexisten en mayor o menor medida.

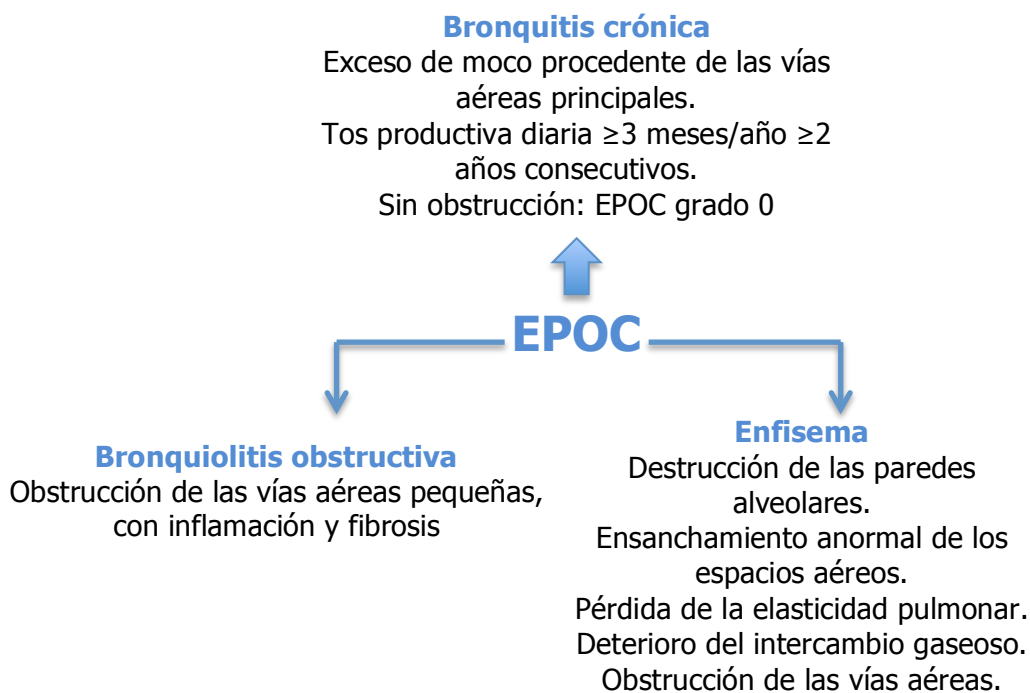


Figura 1. Cuadro de enfermedad incluidas en EPOC (Hansel T. Imagen modificada del atlas de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Figura 1.4, página 5. The Parthenon Publishing Group 2004).

1.1.- El impacto de la EPOC

Los datos de prevalencia de la EPOC derivan principalmente de los observados en países industrializados. Se reconoce que se está subestimando la realidad ya que la EPOC no suele diagnosticarse hasta que no es clínicamente significativa, lo que suele ocurrir en casos moderados – severos, dejando generalmente los casos leves fuera de todas las estimaciones. No obstante, el *Global Burden of Disease (GBD)*, desarrollado por el Banco Mundial y la Organización Mundial de la Salud (OMS), utilizó datos de estudios publicados e informes de estimaciones realizadas por expertos para obtener una prevalencia mundial de aproximadamente el 1% para todos los grupos de edad. Esta prevalencia aumenta hasta el 8-10 % en mayores de 40 años, de los que más del 70% permanecen sin diagnosticar, principalmente entre mujeres (1).

La EPOC es un problema de salud de primer orden a nivel mundial, ya que está considerada la primera causa de morbilidad en la edad adulta. Dada su relación causal con el tabaco, la epidemiología de la enfermedad se asemeja en gran medida a los datos demográficos sobre tabaquismo, existiendo grandes diferencias en la

morbimortalidad entre países. Además, la muerte por EPOC puede deberse a las complicaciones derivadas de la misma, como la insuficiencia cardíaca, lo cual dificulta todavía más la estadística sobre la mortalidad real que ocasiona esta enfermedad. No obstante, según la GBD, en 1990 la EPOC fue la 6ª causa de mortalidad a nivel mundial (2). En España supuso en el año 2010 un 4.1% de todas las muertes, siendo la 4ª causa de mortalidad con una tasa bruta anual de 34 por 100.000 habitantes (3). En España, diversos estudios cifran la prevalencia de la EPOC en 9-10% (4), cifra que puede elevarse hasta el 20% en mayores de 65 años (5). Se estima que la EPOC representará en 2030 el 27% de las muertes relacionadas con el tabaco a nivel mundial, sólo superada por el cáncer y las enfermedades cerebrovasculares (6).

El impacto social de la EPOC se debe cuantificar en años de vida ajustados por discapacidad (AVAD, en inglés DALY) y que cuantifica los años de vida perdidos a causa de la mortalidad prematura y los años de vida vividos con discapacidad causados por la enfermedad (2). En 1990, se clasificó en el 12º puesto, con tendencia al ascenso al 5º puesto para 2020 (2). Además, se reconoce una mayor proporción de afectación por EPOC en pacientes varones,

pensionistas, de edad media elevada y con nivel socioeconómico bajo (5).

Así mismo, la EPOC está considerada como un problema de salud pública con gran impacto económico debido a su elevado coste (*Fig. 2*). Este coste viene derivado de su alta prevalencia y de sus consecuencias clínicas, que condicionan unos altos costes directos (ingresos hospitalarios, tratamientos a largo plazo y salario de los profesionales) e indirectos (como la pérdida de capacidad de trabajo y mala calidad de vida) (2). En España, se estima que el coste anual de la enfermedad es de 3000 millones de euros al año, un 2% del presupuesto del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, y un 0.25% del producto interior bruto (1). Estos costes aumentan en función de la gravedad y se deben, fundamentalmente, a las agudizaciones de la enfermedad, condicionando aproximadamente el 60% de los costes directos (1). Hay estudios que indican que el coste de la EPOC grave es 7 veces superior a los casos leves y moderados, de ahí la importancia de los diagnósticos precoces que eviten la progresión de la enfermedad (1).

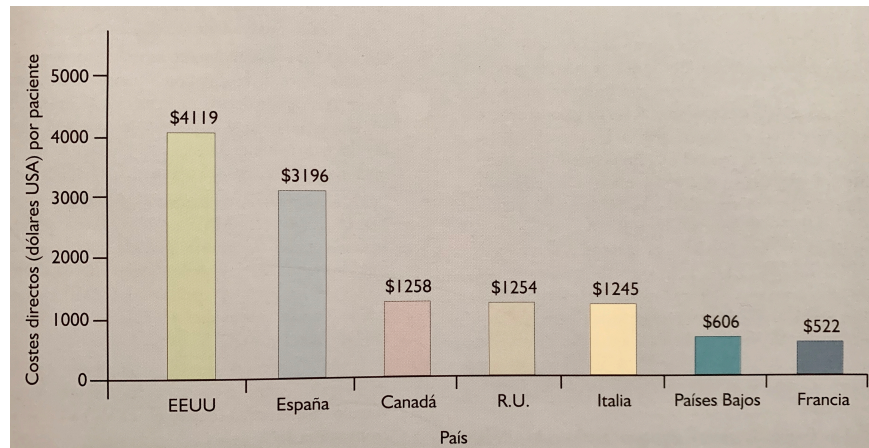


Figura 2. Impacto económico de la EPOC. Datos obtenidos del estudio *Confronting COPD in North America and Europe* sobre el impacto de la EPOC (Hansel T. Atlas de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica Figura 1.9, página 9. The Parthenon Publishing Group. 2004).

1.2.- Breve revisión anatómica del parénquima pulmonar normal (7)

El parénquima pulmonar normal contiene alveolos y un rico lecho de capilares que conforman el área de intercambio gaseoso. El parénquima pulmonar está formado por (Fig. 3):

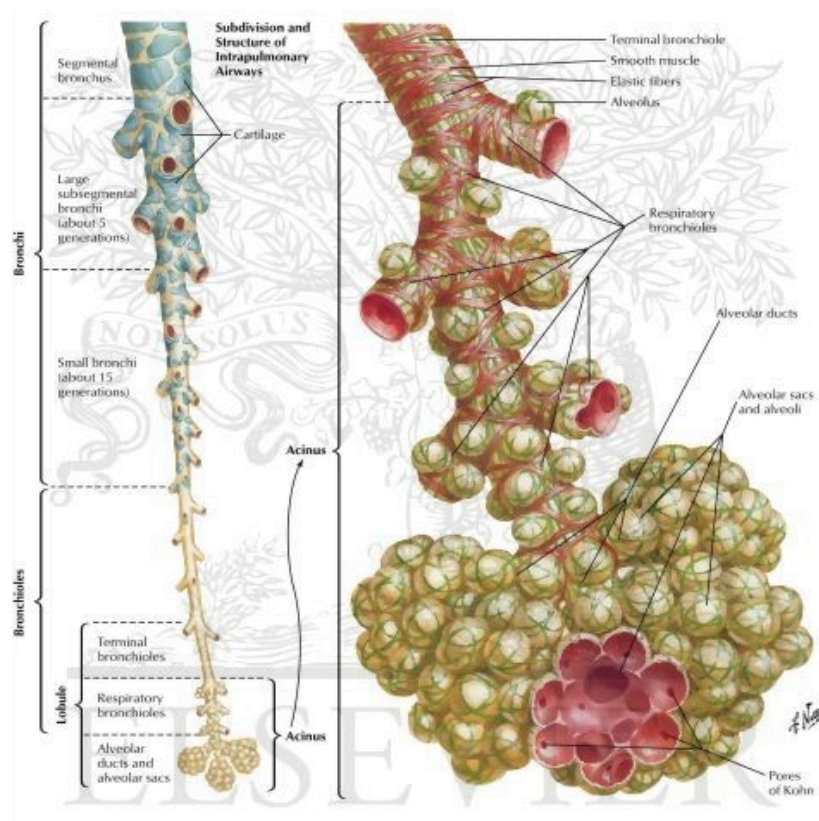
- Lóbulos secundarios: unidos por septos fibrosos. Cada lóbulo secundario contiene entre 3 y 10 acinos, y cada uno de estos acinos recibe el suministro de un bronquiolo terminal.

- Lóbulo primario: es la porción del tracto respiratorio distal al conducto alveolar.
- Acinos: es la porción del pulmón distal al bronquiolo terminal. Está formado por el bronquiolo respiratorio, los conductos alveolares, los sacos alveolares y los alveolos. Miden entre 6 y 10 mm de diámetro.
- Alveolos: son estructuras en forma de bolsa llenas de aire localizadas en la porción más distal de los bronquiolos. Están delimitados por una pared fina recubierta por neumocitos, donde se produce el intercambio gaseoso.
- Canales de Lambert: son comunicaciones entre los bronquiolos respiratorios y los terminales. Miden 30 micras.
- Poros de Kohn: son orificios que se encuentran en los tabiques interalveolares. Miden entre 2 y 12 micras y permiten el paso de aire de un alveolo a otro.

Cada acino contiene unos 2000 alvéolos, lo que implica que entre ambos pulmones hay un total de 300 millones de alvéolos y, dado que cada alvéolo mide aproximadamente 0,250 mm de diámetro, se estima que

el área de intercambio gaseoso es de 70 m² (similar a una pista de tenis) en la que se produce intercambio gaseoso de unos 10.000 litros de aire por día.

Los bronquiolos, las arterias y las venas entran juntos en el lóbulo pulmonar. Posteriormente, los bronquiolos y arterias recorren juntos los acinos, mientras que las venas pasan por los septos interlobulares fibrosos.



© ELSEVIER, INC. - NETTERIMAGES.COM

Figura 3. El árbol pulmonar normal (www. netterimages.com. Elsevier, INC).

El enfisema pulmonar se define como una destrucción irreversible del parénquima pulmonar. La definición de enfisema se refiere claramente al acino como unidad estructural básica del pulmón y, a diferencia de los lobulillos pulmonares, no tiene una clara manifestación macroscópica.

En términos anatómo-patológicos, se caracteriza por el agrandamiento permanente de los espacios aéreos distales a los bronquios terminales y, en ocasiones, de los alveolos, con destrucción de la pared alveolar y sin fibrosis manifiesta. El mecanismo de este proceso no se conoce completamente, aunque se cree que se debe a patología inflamatoria mediada por linfocitos T, neutrófilos y macrófagos. Este proceso inflamatorio produce la liberación excesiva de enzimas proteolíticas. Tras la inflamación y proteólisis, puede existir un remodelado tisular con aumento del colágeno intersticial, de dos formas (*Fig. 4*):

- Centroacinar: implica dilatación y destrucción alrededor de los bronquiolos respiratorios. Es el tipo más frecuente y principalmente afecta a los lóbulos superiores en casos leves. En fases

avanzadas, implica destrucción de lecho capilar y su afectación es difusa.

- Panacinar: implica destrucción uniforme del acino, con dilatación y destrucción de sacos y conductos alveolares y también de bronquiolos respiratorios. Tiende a afectar a lóbulos inferiores.

El primero es más característico de los pacientes fumadores, y el segundo se relaciona tanto con el déficit homocigoto de la enzima alfa-1-antitripsina como con el tabaco.

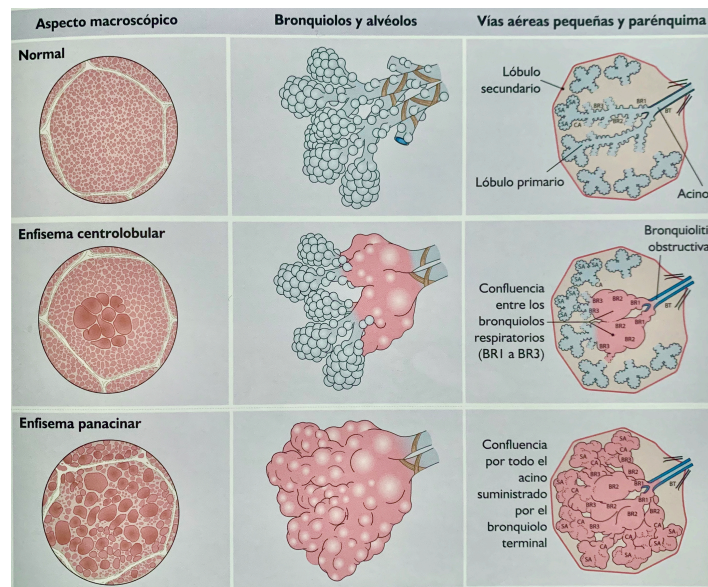


Figura 4. Diagrama del aspecto normal del pulmón y de los tipos de enfisema. (Hansel, Trevor T. Atlas de la enfermedad pulmonar

obstructiva crónica. Figura 2.27 página 51. The Parthenon Publishing Group. 2004).

Los términos centrolobulillar y panlobular representan la distribución macroscópica del enfisema en el interior del lobulillo pulmonar secundario, tal como fue definida por Müller (8). Debido a la localización central de los bronquiolos terminales, los términos centroacinar y centrolobulillar, y panacinar y panlobular, respectivamente, son equivalentes y ambos términos pueden utilizarse indistintamente.

Así mismo, asociado al enfisema centrolobulillar y panlobular, se puede identificar otro subtipo denominado enfisema paraseptal, que se localiza en la periferia del pulmón, adyacente a la pleura o a lo largo de los septos inter-lobulares. Puede ocurrir ocasionalmente de forma aislada y es una de las muchas causas que pueden dar lugar a la aparición de un neumotórax espontáneo. Aunque su patogénesis exacta no está aclarada, parece existir una relación entre este tipo de enfisema y ciertos hábitos constitucionales (individuos altos y delgados). Es esta asociación la que ha hecho creer que este subtipo de enfisema se debe a efectos gravitacionales, debido a la

mayor presión pleural negativa existente en los vértices del pulmón.

Dado que el humo del tabaco es la principal causa de enfisema pulmonar en nuestro medio y que se estima que entre el 20-25% de los pacientes fumadores desarrollarán EPOC, se ha propuesto la existencia de una susceptibilidad individual al desarrollo de la enfermedad. La inflamación de la pequeña vía aérea en el desarrollo y progresión de EPOC ha inducido a pensar que se trate de una enfermedad crónica causada por materiales en el polvo (en este caso, del tabaco) ya que se han encontrado restos de silicato de aluminio en los macrófagos de los pacientes fumadores. Por lo tanto, en pacientes fumadores susceptibles, la combinación de factores genéticos, ambientales y mecánicos modulan la aparición del enfisema.

1.3.- Diagnóstico de la EPOC (7)

El diagnóstico de EPOC se basa, en la actualidad, en los síntomas clínicos, la exploración física, la exploración funcional respiratoria y las pruebas de imagen (radiografía simple de tórax y tomografía computarizada, explicadas más adelante).

1.3.1.- Síntomas clínicos:

De los síntomas clínicos característicos de la EPOC, los más importantes son la tos productiva y la disnea de esfuerzo. La tos productiva es parte de la definición de la enfermedad y la disnea de esfuerzo tiene valor pronóstico y en la esperanza de vida.

- Tos productiva: una tos productiva diaria de al menos 3 meses y durante los dos últimos años. Es una tos más pronunciada al levantarse, con esputo mucinoso y que puede coexistir con una tos crónica aislada.
- Disnea de esfuerzo: la disnea se define como la conciencia anormal del acto de respirar y suele ser el síntoma que hace que el paciente acuda a consultar. A medida que avanza la enfermedad, la disnea progresa y aparece con menores esfuerzos. Durante las fases tempranas de la enfermedad, generalmente los pacientes no experimentan disnea. La disnea puede medirse de forma objetiva por varias escalas, como la *Medical Research Council (MRC)* (Fig. 5), aunque su correlación con las pruebas funcionales respiratorias es débil.

Escala de disnea modificada (mMRC)

Grado	Actividad
0	Ausencia de disnea al ejercicio intenso
1	Disnea al andar de prisa en llano o al andar subiendo una pendiente poco pronunciada
2	La disnea produce una incapacidad de mantener el paso de otras personas de la misma edad caminando en llano o tener que parar a descansar al andar en llano a su propio paso
3	La disnea hace que tenga que parar a descansar al andar unos 100m o pocos minutos después de andar en llano
4	La disnea impide al paciente salir de casa o aparece con actividades como vestirse

Bestall JC et al. Thorax 1999; 54:581-6.



Figura 5. Escala de disnea modificada (mMRC) (Bestall J.C et al. GesEPOC. Thorax 1999; 54: 581-6)

No obstante, existen también otros síntomas menos frecuentes atribuibles a la EPOC. Todos ellos se resumen en el siguiente cuadro:

Tos:

- A menudo descartada por el paciente al considerarla propia de su tabaquismo.
 - Tos productiva matutina, al levantarse y que no interrumpe el sueño.
 - Con frecuencia es peor en los meses de invierno y tras una infección respiratoria.
-

-
- Inicialmente es intermitente. Más tarde, a diario y a menudo durante todo el día.
 - Puede ser no productiva, a pesar de la limitación al flujo aéreo.

Producción de esputos:

- Inicialmente mucoides y no excesivos.
- Purulentos en las exacerbaciones.
- La expectoración continua de esputos purulentos sugiere la presencia de bronquiectasias.
- La producción diaria de esputos durante al menos 3 meses en 2 años consecutivos es la definición epidemiológica de bronquitis crónica.
- Puede ser difícil de evaluar ya que muchos pacientes no expulsan los esputos.

Disnea:

- Sensación de mayor esfuerzo para respirar, pesadez o jadeos.
 - Es el síntoma clave de la EPOC.
 - Generalmente es la razón de consulta del paciente.
 - Es la principal fuente de discapacidad y de ansiedad asociada a la EPOC.
 - Se presenta insidiosamente al realizar esfuerzos y se
-

vuelve progresiva y persistente.

- Empeora durante las exacerbaciones.

Sibilancias y opresión torácica:

- Más característico del asma o de la EPOC grado III (Severa).
- Puede haber amplia presencia de sibilancias inspiratorio o espiratorio.
- La opresión pectoral suele presentarse después de hacer esfuerzos.
- Puede aparecer a partir de la contracción isométrica de los músculos intercostales.

Otros síntomas:

- Dolor torácico: puede deberse a cardiopatía isquémica o al esguince de los músculos intercostales.
 - Edema maleolar: puede ser signo de cor pulmonale con insuficiencia cardíaca derecha.
 - Hemoptisis: puede producirse durante una infección respiratoria.
 - Anorexia y pérdida de peso: en fases avanzadas.
 - Debilidad y pérdida de masa muscular.
-

1.3.2.- Exploración física:

En la EPOC leve o moderada (grados I y II) puede no presentarse ningún signo anormal. En fases más avanzadas deben prestarse atención a una serie de signos y síntomas clínicos:

- Dedos cianóticos.
- Postura y uso de músculos accesorios de la respiración: postura en trípode (tres puntos), fijación de la cintura escapular y uso de los músculos escaleno, trapecio y esternocleidomastoideo para respirar.
- Naturaleza de la respiración: si presenta taquipnea (> 20 respiraciones/ min), respiración poco profunda, prolongada, resoplando, paradójica o retracción del margen costal.
- Hiperinsuflación pulmonar: tórax en barril (en visión lateral), ensanchamiento del ángulo xifo-esternal o depresión hepática.
- Ruidos respiratorios: crepitantes, roncus o sibilancias y tiempo espiratorio prolongado (> 6 segundos).
- Ruidos cardiacos apagados.
- En pacientes graves:
 - Pérdida de peso y de la masa muscular.
 - Cianosis central.

- Signos de hipertensión pulmonar y de insuficiencia cardiaca derecha.

Clásicamente se describieron dos tipos clínicos de pacientes, los "*pink puffer*" o soplante sonrosado y los "*blue bloater*" o congestivo azulado, en un intento inicial de basar la clasificación en las respuestas ventilatorias. En la actualidad, se sabe que la mayoría presentan un cuadro mixto. Las características clínicas de ambos fenotipos se resumen en el siguiente cuadro:

Tipo A: <i>Pink Puffer</i>	Tipo B: <i>Blue Bloater</i>
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Buen impulso respiratorio 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Poco impulso respiratorio
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Disnea intensa ▪ Estado de alerta. ▪ Inclinación hacia delante. ▪ Hiperinsuflación con capacidad pulmonar total elevada. ▪ Poco volumen de esputos. ▪ Obstrucción severa de la vía aérea en espirometría ▪ ENFISEMA en imágenes TC 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Disnea relativamente leve. ▪ Sensación de mareo. ▪ Cianosis central en reposo o con pequeños esfuerzos. ▪ Gran volumen de esputos. ▪ Obstrucción moderada de la vía aérea en espirometría. ▪ Enfisema no detectado en imágenes de TC

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Delgados: caquexia y pérdida muscular. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ A menudo, obesos
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Inicio tardío de insuficiencia cardíaca y respiratoria. ▪ Buena perfusión. Gasometría casi normal. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cor pulmonale con insuficiencia cardíaca derecha. ▪ Insuficiencia respiratoria ▪ Policitemia.

1.3.3.- Pruebas funcionales respiratorias (9):

Las pruebas funcionales respiratorias (PFR) se utilizan para el diagnóstico, evaluar la severidad y para el seguimiento del curso de la enfermedad. Se evalúan tres principalmente, la espirometría, las pruebas broncodilatadoras y la gasometría arterial, todas ellas consideradas como exámenes de relevancia clínica alta. Así mismo, también se emplean la capacidad de difusión pulmonar del monóxido de carbono (DLCO) y la capacidad pulmonar total (TLC), aunque la relevancia clínica de ambos es media (*Fig. 6*).

Prueba	Parámetro	Abreviatura
Espirometría	Volumen espirado forzado en el primer segundo	FEV ₁
	Capacidad vital forzada	FVC
	Relación del FEV ₁ con la FVC	FEV ₁ /FVC
	Flujo espiratorio máximo	PEF
	Flujo espiratorio máximo entre el 25 y el 75% de la FVC	FEF25-75
Difusión	Capacidad de difusión del monóxido de carbono	DLCO
Pletismografía	Capacidad pulmonar total	TLC
	Volumen residual	RV
Gasometría	Presión arterial de oxígeno	PaO ₂
	Presión arterial de dióxido de carbono	PaCO ₂

Figura 6. Parámetros de función pulmonar (Marín Trigo JM. Principales parámetros de función pulmonar en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, España. Publicado en la Revista de Atención Primaria 2003; 32 (3): 169-76).

1.3.3.1.- La espirometría forzada:

Es el examen fisiológico necesario para el diagnóstico. Es la prueba más útil para comprobar la dinámica del flujo aéreo y debe realizarse con periodicidad para evaluar la respuesta al tratamiento y valorar la progresión de la enfermedad (7). Incluye:

- Volumen espirado máximo en el primer segundo (FEV₁): es el factor clave para la clasificación de la severidad, aunque tiene limitaciones ya que los cambios son pequeños en el tiempo. La supervivencia de los pacientes con EPOC tiene relación inversa con este valor.

- Capacidad vital forzada (FVC): es el máximo volumen de aire espirado, con el máximo esfuerzo posible, partiendo de una inspiración máxima. Se expresa como volumen (en ml) y se considera normal cuando es mayor del 80% de su valor teórico.
- Cociente FEV1/FVC (también llamado índice de Tiffenau, IT): generalmente, la relación es $>70\%$. Es decir, el 70% de la FVC se exhala en el primer segundo de la espiración forzada. Este coeficiente está disminuido en pacientes EPOC ($<70\%$), pero se mantiene en pacientes con patología restrictiva.

Por lo tanto, en pacientes EPOC tanto el FEV1 como el FEV1/FVC disminuyen progresivamente y se considera patológico un FEV1/FVC $<70\%$ que, en casos leves, mantiene un FEV1 $>80\%$ sin broncodilatador.

1.3.3.2.- Las pruebas broncodilatadoras:

Es necesario realizarla al inicio del cuadro clínico. Consiste en administrar un broncodilatador (beta-agonista) y repetir la espirometría (FEV1) tras unos 15 o 20 minutos para detectar la reversibilidad del cuadro obstructivo. Se considera positiva la prueba si se produce un incremento del FEV1 que sea a la vez menor de 200 ml y un 12%

mayor que el FEV1 anterior al broncodilatador. Hasta un 20% de los pacientes pueden tener una prueba broncodilatadora positiva y, cuando esto ocurre, hay que realizar diagnóstico diferencial con el asma.

Puede realizarse una prueba similar pero mediante la administración de corticoides (administración inhalada durante 15 días) y, si el FEV1 mejora >15%, los pacientes se consideran respondedores, aunque la fiabilidad de esta prueba no esta clara.

1.3.3.3.- La gasometría arterial:

Se emplea en casos severos de EPOC, donde se produce una descompensación entre la ventilación y la perfusión, lo que condiciona hipoxia arterial que se demuestra midiendo los niveles de O₂ en sangre arterial. En los casos crónicos, aparece en sangre también un aumento del bicarbonato, como respuesta de compensación metabólica.

Las guías más recientes de las Sociedad Americana de Neumología (ATS) y la Sociedad Europea de Enfermedades Respiratorias (ERS) definen la enfermedad como prevenible y tratable, ya que la limitación al flujo aéreo es progresiva. Ambas sociedades concluyen que la

EPOC no es sólo una enfermedad respiratoria, sino que puede tener consecuencias sistémicas.

Esta concepción actual de EPOC como una enfermedad crónica y sistémica, progresiva y prevenible, ha cambiado la categorización unidimensional previa de la enfermedad basada en el FEV₁ y en su relación con FVC, la clásica GOLD (Fig 7), a una más compleja y multidimensional, conocida como BODE (*Body mass index Obstruction bronchial Dyspnea Exercise*), redactada por el Consenso del *Global Institute for Chronic Obstructive Lung Disease* (Fig. 8) y propuesta en el *New England Journal of Medicine* en 2004.

Se ha demostrado que a peor índice BODE se observa un mayor número de exacerbaciones de la enfermedad, aunque tengan el mismo FEV₁.

Tabla 2.4. Clasificación de la gravedad de la limitación del flujo aéreo en la EPOC (basada en el FEV ₁ posbroncodilatador)		
En pacientes con un valor de FEV ₁ /FVC < 0,70:		
GOLD 1:	Leve	FEV ₁ ≥ 80% del valor predicho
GOLD 2:	Moderada	50% ≤ FEV ₁ < 80% del valor predicho
GOLD 3:	Grave	30% ≤ FEV ₁ < 50% del valor predicho
GOLD 4:	Muy grave	FEV ₁ < 30% del valor predicho

Figura 7. Clasificación clásica GOLD (Global Initiative for Chronic obstructive Lung Disease. GOLD. Guía para el diagnóstico, manejo y prevención de la EPOC. Edición 2017.)

Variables y valores asignados para el cálculo del índice BODE.

Variables	Puntos			
	0	1	2	3
FEV₁ (% del predicho)	≥65	50-64	36-49	≤35
Distancia andada en 6 min (en metros)	≥350	250-349	150-249	≤149
Disnea (escala del MRC)	0-1	2	3	4
Índice de masa corporal (kg/m²)	>21	≤21		

FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo. MRC: escala del *Medical Research Council*

Figura 8. Clasificación de la gravedad de EPOC según BODE (Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)). Dr. Ángel Gayete Cara. Hospital Universitari del Mar. Barcelona).

El manejo clínico y terapéutico de los pacientes con EPOC depende de la distribución y gravedad de estos dos procesos. El EPOC tipo enfisema puede beneficiarse de un tratamiento mínimamente invasivo o quirúrgico, siendo el tratamiento médico el más adecuado para el EPOC tipo

obstructivo. Las pruebas funcionales respiratorias empleadas en la actualidad para determinar el grado de afectación de la enfermedad no son capaces de determinar la contribución de cada uno de estos procesos.

El mejor conocimiento del origen y de la evolución de la enfermedad permite ensayar nuevas estrategias terapéuticas, con resultados prometedores.

1.3.4.- Pruebas de imagen (10 y 11):

Las técnicas de diagnóstico por la imagen permiten evaluar aquellas entidades patológicas que producen alteraciones morfológicas macroscópicas, por lo que las exploraciones radiológicas generan una excelente aproximación a una correlación con la anatomía patológica macroscópica. La radiografía convencional y la tomografía computarizada son técnicas de estudio habituales en la patología pulmonar, siendo la segunda mucho más sensible para la detección y caracterización de esta patología.

La radiografía simple tiene una sensibilidad y especificidad limitadas para la detección del enfisema, principalmente cuando la afectación pulmonar es leve y moderada, con

una elevada variabilidad interobservador. El único signo directo es la presencia de bullas (*Fig 9 y 10*). Puede detectar la presencia de hiperinsuflación pulmonar pero ésta no es sinónimo de enfisema, ya que también se detecta en otras enfermedades como el asma, bronquiolitis constrictiva, linfangioleiomiomatosis o la infección por *Pneumocystis jirovecii*. Además, la radiografía simple no permite cuantificar la severidad de la enfermedad, con la limitación que esto supone para valorar la gravedad o la evolución de la EPOC, así como la respuesta al tratamiento.

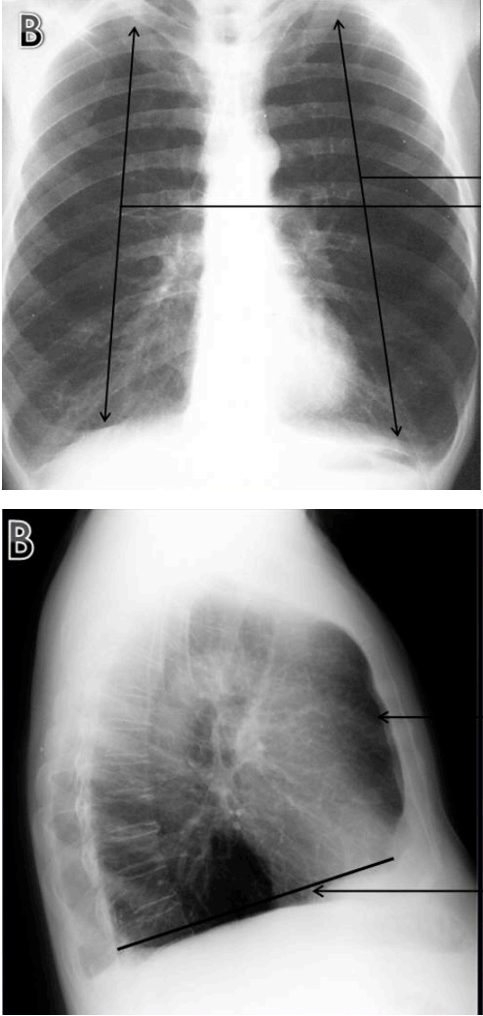


Figura 9. Patrones de hiperclaridad pulmonar (Coronado Vilca G, Prieto Falcón M.C, Hincapié Baena J.A. Principales patrones radiológicos en la placa simple de tórax: una visión radiológica y macroscópica. Figuras 8 y 9. SERAM 2014 / S-0867. Sevilla /ES.)

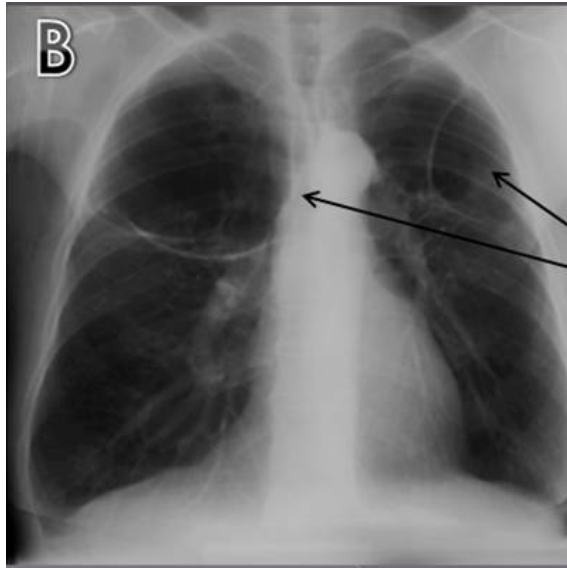


Figura 10. Gran cavidad enfisematosa subpleural derecha y bullas subpleurales izquierdas (Coronado Vilca G, Prieto Falcón M.C, Hincapié Baena J.A. Principales patrones radiológicos en la placa simple de tórax: una visión radiológica y macroscópica. Figura 11. SERAM 2014 / S-0867. Sevilla /ES)

La tomografía computarizada (TC) es superior a la radiografía simple de tórax en la detección de enfisema y en la valoración y distribución de su extensión. Se visualiza tanto en cortes convencionales con grosor cercano a los 5 mm como en los cortes de alta resolución de entre 1 y 2 mm.

La tomografía computarizada de alta resolución (TC-AR) permite identificar el enfisema como focos o áreas de baja

atenuación por la destrucción pulmonar sin presencia de paredes visibles y asociados a una disrupción vascular. La TC-AR muestra con precisión su extensión y distribución. Radiológicamente, puede correlacionarse la imagen con los tipos histológicos de enfisema (*Fig. 11*) (12):

- **Enfisema centrobulillar (o centroacinar):** afecta a la porción central del lóbulo pulmonar secundario y que se encuentra relacionado con el tabaco. Se visualizan como múltiples imágenes redondeadas de hiperclaridad, de pocos milímetros de diámetro. Es más frecuente en los segmentos apicales y posteriores de los campos pulmonares superiores y en los segmentos apicales de los lóbulos inferiores, aunque puede manifestarse de forma difusa. En casos avanzados, las áreas de destrucción se hacen confluentes y puede no identificarse la distribución centrolobulillar.
- **Enfisema panlobular (o panacinar):** afecta uniformemente a todo el lobulillo pulmonar secundario, causando una destrucción extensa del parénquima pulmonar que se manifiesta por

amplias áreas de hiperclaridad y distorsión vascular difusa. Es más acusado en los campos pulmonares inferiores y se relaciona con el déficit de alfa-1-antitripsina.

- **Enfisema paraseptal (o acinar distal):** afecta a la periferia del lóbulo pulmonar secundario, adyacente a los septos interlobulillares y a la pleura visceral. Su localización es claramente subpleural y se caracteriza por la existencia de bullas bien delimitadas, únicas o múltiples, de pared fina, con un diámetro superior al centímetro y un grosor de hasta un 1 mm.

La TC-AR permite una detección precoz de la enfermedad, la caracterización fenotípica de los pacientes, conocer la historia natural de la misma, detectar los pacientes candidatos a cirugía de reducción de volumen pulmonar, y valorar la eficacia del tratamiento con alfa-1-antitripsina en casos seleccionados e, incluso, es útil en la investigación de nuevos fármacos y en la selección de pacientes candidatos a recibirlos.

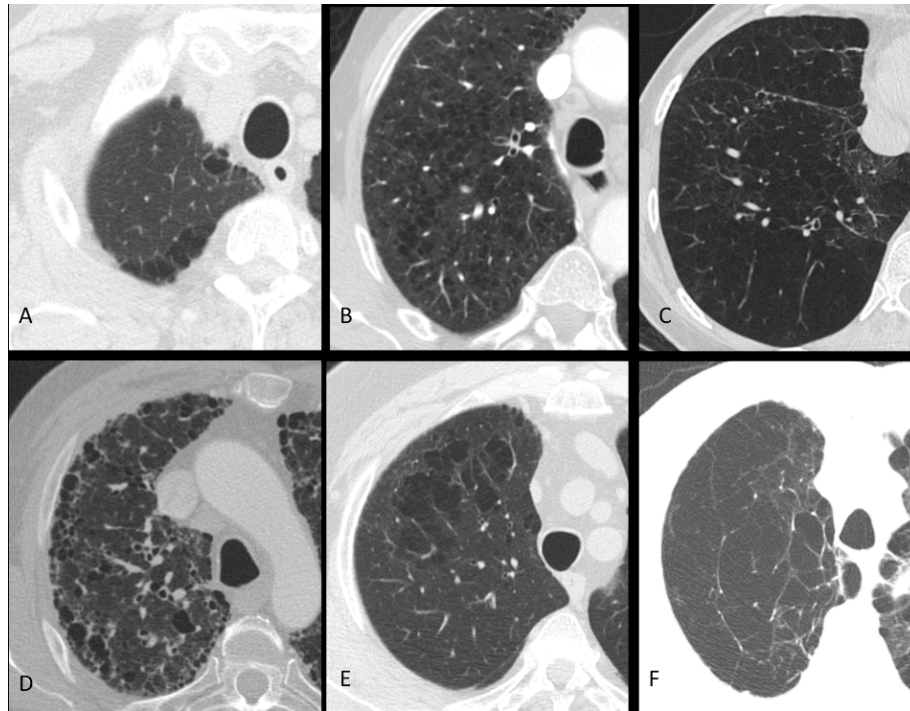


Figura 11. Ejemplos de tipos de enfisema. A y D: enfisema paraseptal; B y E: enfisema centrolobulillar; C: enfisema panlobular y F: enfisema bulloso (Calvillo Batllés P, Pacheco A, Flors L, Mancheco Franch N, Muñoz Núñez C.F, Carreres Polo J. Pulmón con quistes: diagnóstico etiológico por TC y correlación radiopatológica. Figura 2. SERAM 2014 / S-0932. Valencia / ES; Xàtiva / ES).

En estudios comparativos entre TC-AR y pruebas funcionales respiratorias, la imagen de TC-AR ha demostrado tener una mayor precisión en la detección precoz del enfisema que las pruebas funcionales respiratorias. Parte de esta justificación se debe a la existencia de pruebas funcionales respiratorias normales o

muy discretamente disminuidas en pacientes con enfisema centrolobulillar, de mayor prevalencia y asociado a pacientes fumadores, con afectación de los lóbulos superiores y una normalidad de los lóbulos inferiores en fases iniciales. Estos lóbulos pulmonares superiores contribuyen en mucha menor medida que los inferiores a la función respiratoria (*Fig. 12*).

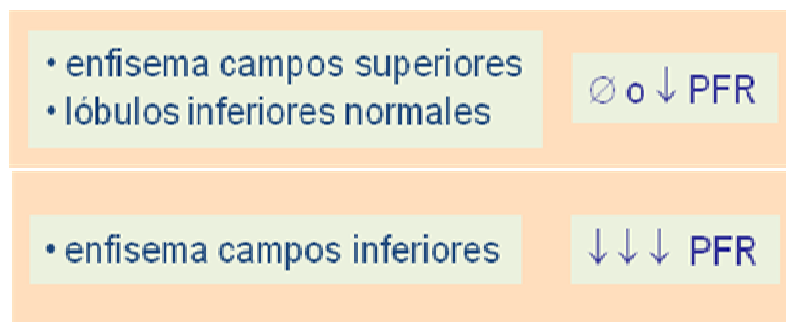


Figura 12. Relación entre localización afectación y pruebas funcionales respiratorias. (Gayete Cara A. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Hospital Universitari del Mar. Barcelona)

CAPÍTULO SEGUNDO:

OBJETIVOS

Esta Tesis Doctoral tiene como objetivo principal establecer en pacientes diagnosticados de EPOC la correlación existente entre los datos volumétricos relativos al enfisema obtenidos a partir de las imágenes de TC-AR con los resultados de las pruebas funcionales respiratorias. Esta relación permitirá determinar el papel de la imagen cuantitativa como predictor estadístico eficiente, independientemente de la severidad del enfisema pulmonar.

Asímismo, como objetivos secundarios, se pretende establecer la correlación existente entre los datos de TC-AR y datos clínicos como el BODE, BODEx, el grado de disnea y el test clínico de los 6 metros marcha y, de esta forma, utilizar los datos volumétricos como predictores de la calidad de vida de los pacientes afectados por EPOC. También es objetivo metodológico secundario de esta Tesis Doctoral, establecer la relación con la valoración cualitativa radiológica y la selección de un umbral de UH determinado para la segmentación pulmonar.

CAPÍTULO TERCERO: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

La valoración cualitativa de la extensión del enfisema y su gradación en carga leve, moderado o severo es subjetiva, existiendo estudios que han demostrado que la variabilidad interobservador suele ser elevada (13). Las limitaciones inherentes al estadiaje visual subjetivo, las características morfológicas del enfisema y la digitalización inherente a los estudios de TC, han fomentado un interés considerable en el uso de la TC como base para la extracción computacional objetiva de valores cuantificación del enfisema pulmonar. Existen tres enfoques principales para separar el pulmón normal del enfisema en TC:

- Técnica umbral: el uso de un umbral de corte expresado en Unidades Hounsfield (UH) por debajo del cual se entiende que exista enfisema.
- Técnica histograma: uso de un rango de densidades presentes en un corte determinado de TC que se muestra como una curva de distribución.
- La medición de la densidad total en TC del parénquima pulmonar.

Por ello, desde hace años se ha propuesto la cuantificación volumétrica del enfisema como medida de apoyo al diagnóstico por imagen (8). Sin embargo, esta cuantificación no está exenta de errores y hay trabajos que demuestran que el umbral establecido para cuantificación de enfisema (habitualmente -950 UH), el algoritmo de reconstrucción de las imágenes o el espesor de corte seleccionado introducen una variabilidad importante en los resultados (14, 15). Según el estudio que se tome como referencia, se recomienda una metodología distinta, tomando habitualmente como referencia los resultados de correlación con las pruebas funcionales.

En el primer estudio comparativo entre TC y resultados anatomopatológicos, Hayhurst et al (16) demostraron que la distribución de una curva de densidades se desplaza de forma estadísticamente significativa hacia valores bajos de atenuación en pacientes con enfisema pulmonar, al compararlos con individuos sanos. Gould et al (17) demostraron en otro estudio que los valores de atenuación del percentil más bajo del histograma se correlacionaban con el área de superficie de las paredes de los alveolos distales por unidad de volumen pulmonar

(AWUV). Aunque estos valores dependen de la extensión del enfisema, también se encuentran influenciados por una cantidad variable de valores de atenuación altos (que se corresponden con paredes alveolares, vasos sanguíneos o con cualquier consolidación alveolar), que tienden a desplazar las curvas del histograma hacia la derecha. Por tanto, los datos que se encuentran en el quintil más bajo del histograma puede infraestimar la extensión del enfisema. Para superar esta limitación, se deben tomar valores absolutos del umbral y medir el área de pulmón ocupada por estos valores bajos del umbral.

En 1988, Müller et al (8) compararon en un estudio el área que captaba contraste tras la inyección intravenosa del mismo en un corte único de 1 cm con el corte de la pieza macroscópica en el mismo plano. La correlación más significativa se observó con valores de atenuación inferiores a -910 UH, siendo éste el umbral recomendado para la identificación del enfisema por TC. Sin embargo, esta correlación sólo indica que los datos patológicos y los de la TC se relacionan de forma estadísticamente significativa, pero no implica necesariamente que el porcentaje de enfisema obtenido en la cuantificación por TC sea igual al que se obtiene en el espécimen de anatomía patológica. Además, proponen que el umbral se

vea influenciado por la presencia del medio de contraste inyectado.

Con el objetivo de determinar el mejor umbral de atenuación para el reconocimiento del enfisema, Gevenoi et al (18) emplearon cortes finos de 1 mm de grosor reconstruido en TC. El programa utilizado por este grupo reconocía automáticamente los pulmones, trazando sus contornos, determinando histogramas en función de los valores de atenuación y realizando mediciones en función del área ocupada por los píxeles en función de un determinado rango de valores de atenuación. En los cortes correspondientes a los ápices pulmonares, calcularon el área relativa del pulmón ocupada por valores de atenuación inferiores a un rango comprendido entre -900 UH y -970 UH, expresada en porcentaje. En el primer estudio se incluyeron pacientes sometidos a neumonectomías y se compararon los datos obtenidos del TC con el grado de enfisema de la pieza macroscópica, demostrando que no había correlación estadísticamente significativa entre dichos valores, sólo en el umbral de -950 UH. Umbrales inferiores a -950 UH infraestimaban el enfisema, y aquellos valores por encima de -950 UH lo sobreestimaban. Así mismo, el análisis de los datos caso a caso, comparando el área relativa ocupada por enfisema

en TC y en la pieza macroscópica, obtenía datos desiguales, lo cual sugiere que el área relativa de pulmón afectado por valores de atenuación inferiores a -950UH calculados en TC-AR obtenidos en inspiración forzada, es un método válido que permite una cuantificación objetiva y macroscópica del enfisema in vivo, con un error aceptable.

Otro estudio, llevado a cabo por McLean et al (19), recomendaba que el enfisema debía medirse microscópicamente y no de forma macroscópica, basándose en comparaciones entre la TC y la morfometría. En un estudio similar, Gould et al (17) demostraron una correlación estadísticamente significativa entre la AWUV (medida microscópica de la superficie de la pared alveolar) y el quintil más bajo de la curva de distribución de valores de atenuación calculados con cortes de TC de 13 mm de grosor. En un estudio más reciente, que incluye pacientes sometidos a resección pulmonar, Gevenois et al (20) miden la media de la distancia principal del intervalo y la media del perímetro, comparándola con el porcentaje de área de pulmón afectada por valores de atenuación con rango inferior a los índices microscópicos (entre -900UH y -970UH).

Demostraron una correlación elevada para valores de -950UH.

En general, estos hallazgos en un corte único de TC fueron un importante avance para la investigación de la correlación radiológica-patológica del enfisema pulmonar. Sin embargo, la llegada de TC multidetector ha permitido avanzar hacia nuevos desafíos.

El TC multidetector permite una adquisición volumétrica, es decir, escanear el tórax entero en una sola apnea del paciente y obtener reconstrucciones en 3D, medidas de los volúmenes pulmonares y la cuantificación de la patología pulmonar. Park et al (21) compararon el porcentaje de volumen del pulmón enfermo que tenía valores de atenuación inferiores a tres umbrales, -900 UH, -910 UH y -950 UH, con el porcentaje de área del pulmón ocupado con valores de atenuación inferiores a estos tres umbrales mencionados. Observaron una correlación significativa mayor entre las medidas de atenuación del pulmón obtenidas con el modelo 3D que con las imágenes 2D.

La cuantificación de enfisema no está lo suficientemente estandarizada. Además, la falta de un patrón de

referencia adecuado es una clara limitación, ya que las pruebas funcionales no están carentes de subjetividad e incluso pueden presentar resultados dispares en función de la prueba empleada. Además, con respecto a la selección del umbral para segmentar el enfisema cabría la posibilidad de seleccionar un umbral distinto para cada corte, en función del valor de aire que el algoritmo de reconstrucción de las imágenes proporcione. En nuestra experiencia hemos observado que, efectivamente, el valor promedio del aire varía en función de la cantidad de tejido que atraviesan los rayos X, siendo esto diferente para cada corte del estudio. Es por ello conveniente profundizar en el estudio de la variabilidad asociada a la cuantificación del enfisema, evaluando la influencia de cada uno de los factores descritos en una serie amplia de pacientes.

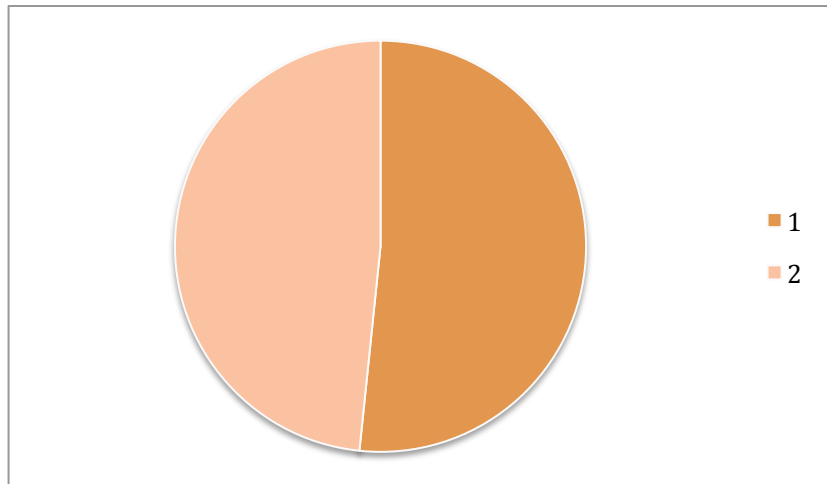
Una de las aplicaciones más interesantes de la cuantificación volumétrica del enfisema es la selección y evaluación de los tratamientos aplicados, ya que el tratamiento del enfisema es distinto según su gravedad y localización. Concretamente, en pacientes con enfisema avanzado se están empezando a realizar tratamientos endobronquiales mínimamente invasivos que se presentan como una alternativa prometedora en la reducción de la disnea, para los que no se dispone de otro tratamiento

salvo el trasplante o la cirugía de reducción del volumen pulmonar. Sin embargo, esta técnica también presenta una alta morbilidad (50%) y mortalidad (5-8%), con más complicaciones en pacientes con enfisema homogéneo (22). Por ello, estos pacientes se pueden beneficiar de un tratamiento más adecuado si se seleccionan correctamente mediante la combinación de parámetros funcionales y hallazgos de imagen. La cuantificación regional de enfisema en estos pacientes permitirá establecer si la distribución es más o menos heterogénea y qué lóbulos están más afectados.

CAPÍTULO CUARTO: MATERIAL Y MÉTODO

Para llevar a cabo esta Tesis Doctoral, se ha precisado del estudio volumétrico del enfisema pulmonar a partir de las imágenes de tomografía computarizada de alta resolución (TC-AR).

Para obtener los estudios de TC-AR, se planteó la realización de un estudio observacional transversal y prospectivo, que incluyera los TC-AR realizados en el Consorcio Hospital General Universitario de Valencia desde Enero de 2016 hasta Diciembre de 2017, ambos incluidos, con el objetivo de identificar aquellos con diagnóstico radiológico de enfisema pulmonar. Se obtuvieron 945 TC-AR realizados entre las fechas indicadas, 488 en el año 2016 y 457 en 2017 (*Gráfica 1*).



Gráfica 1.- Número total de TC-AR evaluados en 2016 y 2017: 945. 1.- TC-AR año 2016 (488). 2.- TC-AR año 2017 (457).

4.1. Técnica de TC-AR y variables descriptivas que se consideraron criterios de inclusión.

Los estudios de TC-AR incluidos en el estudio se obtuvieron del repositorio de imágenes Impax 6.0 (Agfa Healthcare) en el que se almacenan los estudios de imagen en el Consorcio Hospital General de Valencia (CHGUV) (*Fig 13*).



Figura 13. Soporte informático para la realización de informes de radiológicos Impax 6.0 Agfa Healthcare (Imagen obtenida de: www.doctordalai.blogspot.com/2006/03/agfa-impax-60-online.html)

Estos estudios se realizaron en un equipo de CT multidetector de 64 cortes por rotación (Discovery CT 750 HD, General Electric Medical Systems) (*Fig 14*).



Figura 14. Imagen tipo de TC helicoidal Discovery CT 750 HD como el utilizado en nuestro estudio (Imagen obtenida de la web: integritymed.com/product/ge-64-slice-discovery-hd-750-ct-scanner-asir).

Existen dos modos de adquisición de imagen: el TC convencional y el TC helicoidal. En el TC convencional, se

obtienen imágenes secuencialmente, separadas por espacios iguales y a través de una región específica (*Fig. 15*). Tras cada corte, se hace una breve pausa para avanzar la mesa hasta la siguiente posición establecida, lo que permite respirar al paciente y disminuir los artefactos de movimiento respiratorio. Por tanto, el grosor de corte y el intervalo se seleccionan al principio del estudio. En este tipo de adquisición, los datos de cada nivel de corte se almacenan por separado y la exploración puede durar varios minutos.

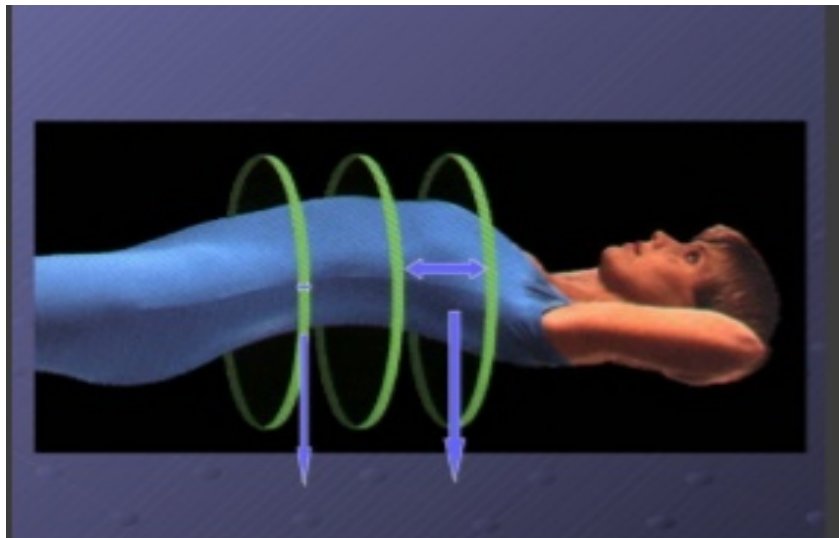


Figura. 15. TC Convencional. Cortes secuenciales, del mismo grosor, separados por intervalos iguales. (<https://es.slideshare.net/michaelleandresquispe/2-clase-generaciones-tomografos>)

En el TC helicoidal, los datos de adquisición de la imagen son de forma continua mientras la mesa avanza a través del gantry (*Fig. 16*). El tubo de rayos X, realiza una trayectoria helicoidal alrededor del paciente y se somete a un alto estado térmico ya que recibe energía durante 30 segundos de forma ininterrumpida. Por ello, el tubo de TC helicoidal presenta una mayor capacidad térmica, mayor tasa de enfriamiento y gran tamaño respecto a TC convencional. Todos estos condicionantes térmicos aumentan el ruido del sistema.

La radiación emitida por el equipo es variable, en función del volumen del paciente, con una relación directamente proporcional (a mayor volumen del paciente, mayor radiación).

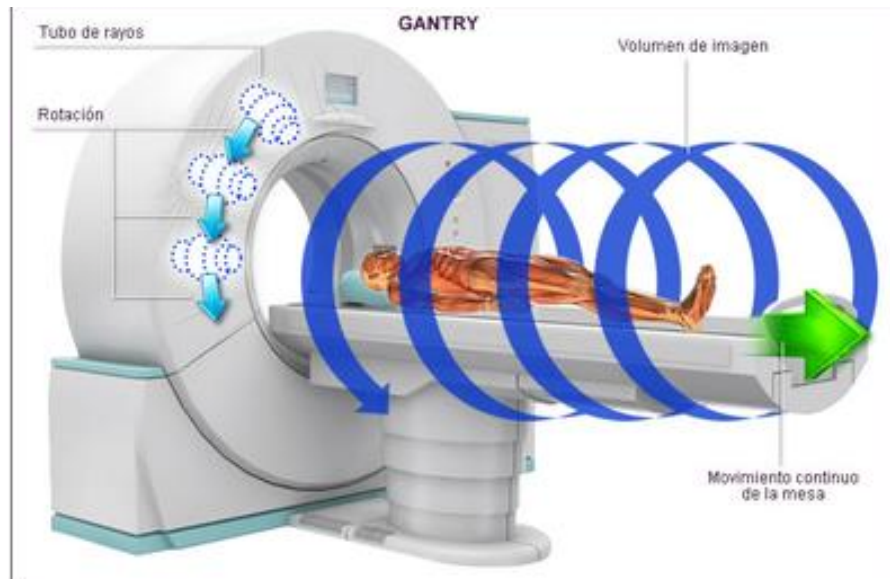


Figura 16. TC helicoidal: adquisición secuencial continua, sin intervalo entre cortes (<https://www.sutori.com/story/historia-de-la-tomografia--k9qX1t1g5cdT4yRvj78WhpZQ>)

En resumen, las ventajas e inconvenientes de TC helicoidal frente al TC convencional son:

Ventajas de TC helicoidal	Inconvenientes del TC helicoidal
<ul style="list-style-type: none"> Disminución de artefactos de movimiento por respiración (elimina errores de registro). 	<ul style="list-style-type: none"> Disminución de la resolución axial por algoritmo de reconstrucción. Aumento del ruido

-
- Mejor detector de lesiones porque no hay pérdida de información. > información en el eje Z, lo que aumenta las posibilidad de reconstrucción.
 - Disminución o ausencia de volumen parcial.
 - Mejor resultado en caso de administrar CIV por bajo tiempo de barrido.
 - Mayor comodidad y menor tiempo de exploración.
- por limitaciones técnica del tubo.
 - Aumento del tiempo de procesado de las imágenes.
-

Para realizar TC-AR, se adquieren cortes de grosor de 1.25 mm cada 10 mm, con un tamaño de matriz de 512 x 512 y un algoritmo de reconstrucción con alta frecuencia espacial (mayor resolución espacial y mayor ruido de la imagen). El tiempo de exploración debe ser lo más corto posible (1-2 segundos), con unos kVp entre 120 -140 y

mA de 140 – 240.

Estos estudios se realizan sin administración de contraste yodado intravenoso y con reconstrucción de las imágenes en ventana de parénquima y mediastino (con filtros Lung y Standard respectivamente). Los estudios helicoidales adquieren más de 200 imágenes por serie para poder realizar adecuadamente el análisis volumétrico posterior y su reconstrucción tridimensional.

Una vez concluida la revisión de los TC, se procedió a la búsqueda de los datos referidos a las pruebas funcionales respiratorias (PFR), realizadas con menos de 45 días de diferencia respecto a la realización del TC-AR. Estos datos se obtuvieron de las historias clínicas de los pacientes en su soporte digital a través de la Historia Clínica Electrónica del CHGUV. Se obtuvieron las variables descriptivas de fecha de realización de TC y el tiempo transcurrido entre la realización de TC-AR y las pruebas funcionales respiratorias para el control de sesgos.

Así mismo, de las historias clínicas electrónicas del CHGUV, se obtuvieron otros datos sobre variables descriptivas que incluían la edad, sexo, datos antropométricos (peso, talla e índice de masa corporal),

antecedentes de tabaquismo, número de cigarrillos /día, datos clínicos como el índice BODE y BODEx (que incluyen el número de exacerbaciones de la enfermedad y la distancia 6 metros marcha, respectivamente), así como del tipo de tratamiento recibido.

Se incluyeron en el estudio aquellos pacientes con pruebas funcionales respiratorias compatibles con EPOC tipo enfisema (FEV1 <70%), independientemente del tratamiento recibido (tratamiento médico o tratamiento quirúrgico), aunque finalmente todos los pacientes incluidos en el estudio fueron manejados mediante tratamiento médico.

Por lo tanto, los criterios de inclusión y exclusión en el estudio se resumen en las siguientes tablas:

Criterios de inclusión en el estudio.

- Pacientes con enfisema pulmonar en TC-AR.
- TC-AR realizado con cortes de grosor de 1.25 mm, sin administración de contraste iodado intravenoso.
- Estudio de TC-AR reconstruido en ventanas de parénquima y mediastino con > 200 imágenes por serie.

- Pruebas funcionales respiratorias realizadas con intervalo inferior a 45 días respecto a TC-AR.
- Pacientes con FEV-1 < 70% en PFR.
- Pacientes con datos epidemiológicos, antropométricos y datos clínicos incluidos como variables descriptivas del estudio.
- Pacientes con tratamiento médico o quirúrgico.

Criterios de exclusión del estudio

- Pacientes sin enfisema pulmonar en imágenes de TC-AR.
- Pacientes con enfisema pulmonar en TC-AR y con pruebas funcionales respiratorias realizadas con un intervalo superior a 45 días.
- Pacientes con enfisema pulmonar en TC-AR sin pruebas respiratorias realizadas.
- Pacientes con enfisema pulmonar y pruebas funcionales respiratorias realizadas con intervalo inferior a 45 días pero que, durante este intervalo, han presentado alguna descompensación o reagudización de la enfermedad o aquellos pacientes que presentan patologías pulmonares concomitantes (bronquiectasias, fibrosis pulmonar,

nódulos, consolidaciones neumónicas...)

- TC-AR realizados con contraste iodado intravenoso.
- TC-AR reconstruidos con intervalos de espesor superiores de 1.25 mm de grosor.
- TC-AR con menos de 200 imágenes por serie.
- Estudios de baja calidad por artefactos.

Posteriormente, las imágenes se anonimizaron y se sometieron a un procesado computacional mediante un software específico en el Servicio de Radiología del Hospital Quirónsalud de Valencia. En este procesado, se obtenían datos de la volumetría pulmonar y enfisematosa, con la posterior realización de un informe estructurado en cada caso a partir de los datos obtenidos.

Los datos antropométricos y de las pruebas funcionales fueron sometidos, así mismo, al análisis estadístico por medio del programa SPS.

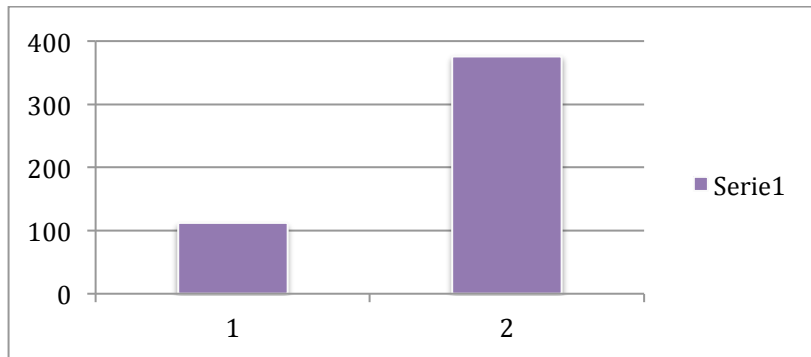
4.2. Población de estudio

De los 488 TC-AR pertenecientes al año 2016, 219 eran mujeres y 260 hombres (*Gráfica 2*), siendo el número de

pacientes con enfisema de 112 y los pacientes sin enfisema 376 (*Gráfica 3*).

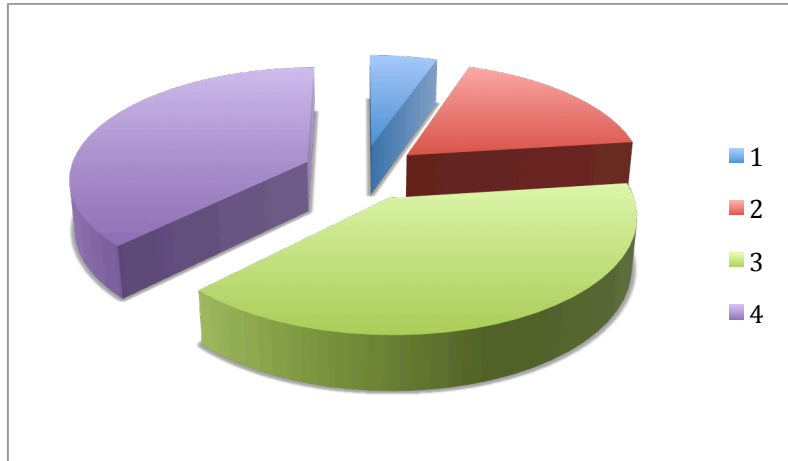


Gráfica 2. Porcentaje de hombres y mujeres en TC-AR 2016. 1. hombres 55% (269 pacientes) y 2. mujeres 45%, (219 pacientes).



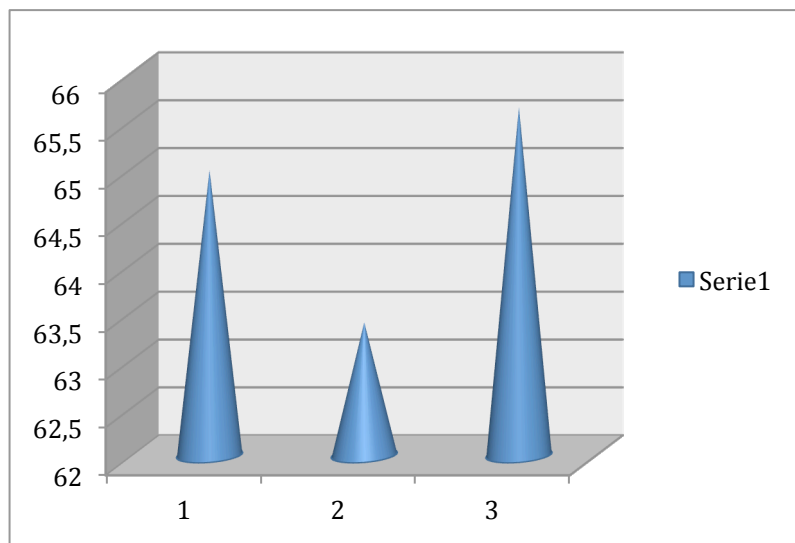
Gráfica 3. Número de pacientes con enfisema en TC-AR de 2016. 1. SI enfisema (112) y 2. NO enfisema (376)

De los 112 pacientes con enfisema, 26 eran mujeres y 86 varones (*Gráfica 4*).



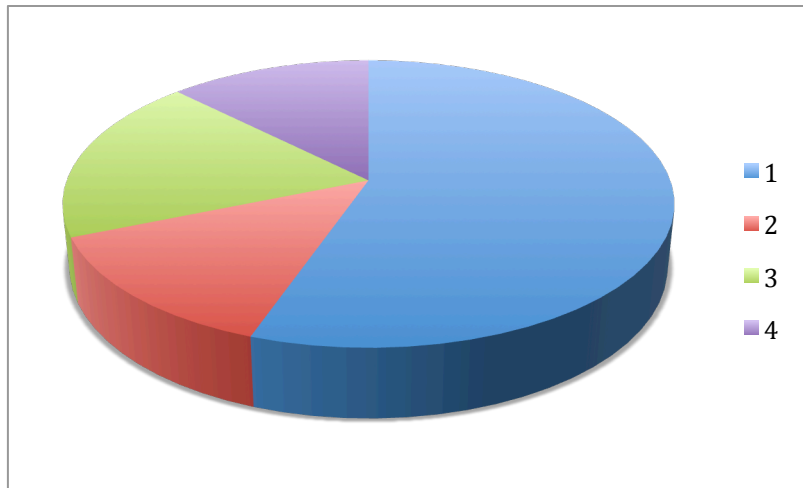
Gráfica 4. Porcentaje de pacientes con enfisema y sin enfisema por sexos: 1. mujeres con enfisema (5%, 26 pacientes), 2. varones con enfisema (18%, 86 pacientes), 3. mujeres sin enfisema (40%, 193 pacientes) y 4. varones sin enfisema (38%, 183 pacientes).

De los 112 pacientes con enfisema, 62 pacientes tenían pruebas funcionales respiratorias que se adecuaban a los criterios de inclusión y que, por tanto, se convierten en la población de estudio del año 2016. De estos 62 pacientes, 18 eran mujeres y 44 varones con edad media global de 64,98 años, siendo de 63.39 años para las mujeres y de 65.64 años para los varones (*Gráfica 5*).



Gráfica 5. Edad media de los pacientes que cumplen los criterios de inclusión en el estudio (TC-AR con enfisema + pruebas funcionales respiratorias < 45 días): 1. edad media global (65 años); 2. edad media en mujeres (63 años) y 3. edad media en varones (66 años).

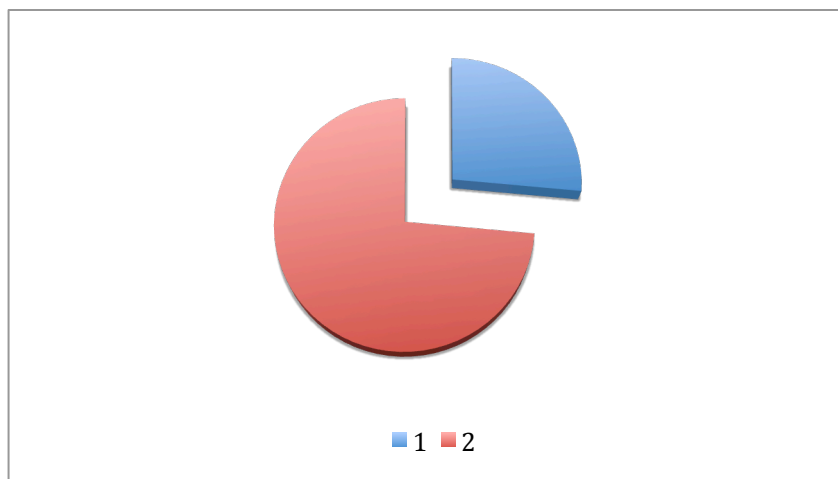
De los 112 pacientes iniciales, 21 pacientes fueron excluidos por no disponer de pruebas funcionales respiratorias, 15 pacientes por disponer de pruebas funcionales respiratorias que no se adecuaban a nuestros criterios de inclusión y otros 14 por presentar patologías concomitantes (*Gráfica 6*).



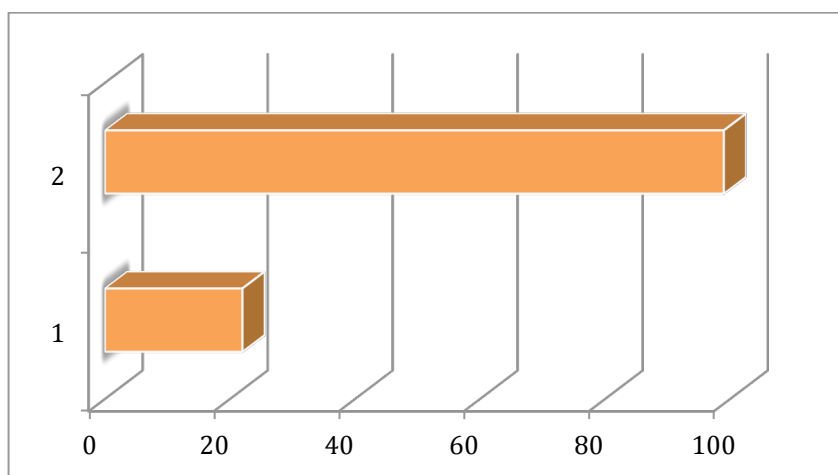
Gráfica 6. Criterios de inclusión y exclusión año 2016: 1. pacientes que cumplen los criterios de inclusión (62). 2. pruebas funcionales respiratorias > 45 días de diferencia con TC-AR (15). 3. pacientes con enfisema sin pruebas funcionales respiratorias (21) y 4. pacientes con enfisema pulmonar y otras patologías asociadas (14).

En el año 2017, se revisaron 457 TC-AR, de los cuales, 204 fueron mujeres y 253 fueron hombres (*Gráfica 8*).

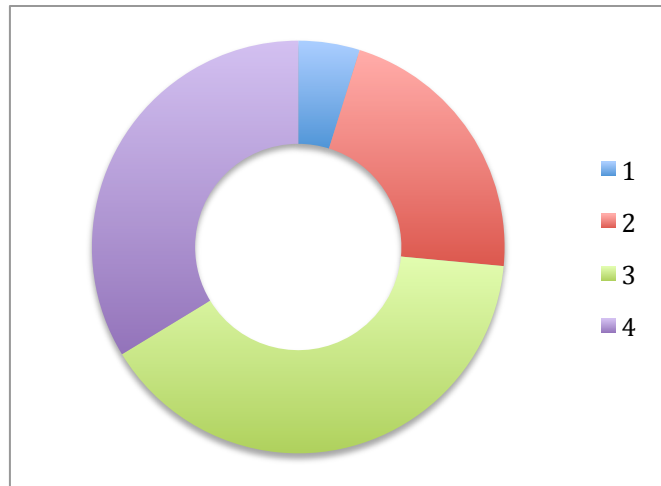
De los 457 TC-AR estudiados, el porcentaje de pacientes con enfisema fue de 26% (121 pacientes), de los cuales 22 fueron mujeres y 99 fueron hombres (*Gráficas 7 y 9, respectivamente*).



Gráfica 7. Porcentaje de pacientes con enfisema en el año 2017. 1. pacientes con enfisema (26%) y 2. pacientes sin enfisema (74%).



Gráfica 8. Distribución por sexos de pacientes con enfisema pulmonar en 2017. 1. Mujeres (22) y 2. varones (99).

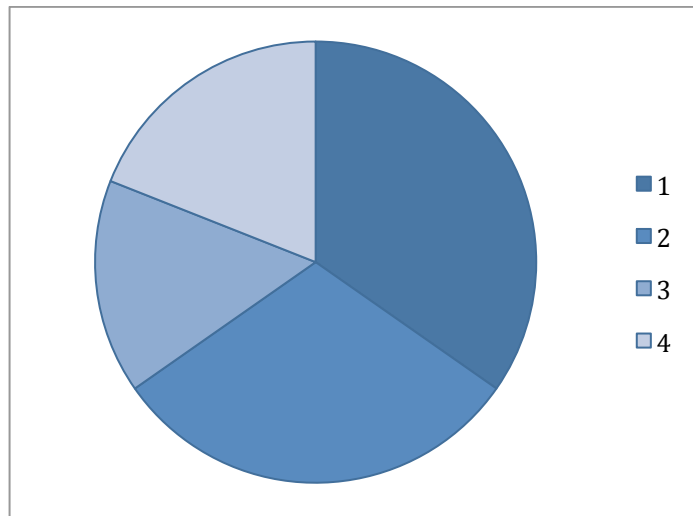


Gráfica 9. Distribución de enfisema y no enfisema por sexo 2018. 1. mujeres con enfisema (22 pacientes, 5%), 2. varones con enfisema (99 pacientes, 22%), 3. mujeres sin enfisema (182 pacientes, 40%) y 4. varones sin enfisema (154 pacientes, 34%).

De los 121 pacientes con enfisema, 42 pacientes cumplían los criterios de inclusión y se consideraron la población de estudio del año 2017, de los cuales 8 fueron mujeres y 34 varones, con una edad media global de 62,5 años, siendo de 59.375 años para las mujeres y de 63.23 años para los varones.

Se excluyeron un total de 79 pacientes porque no cumplían los criterios de inclusión: 37 por no disponer de PFR con intervalo inferiores a 45 días, 19 por no disponer

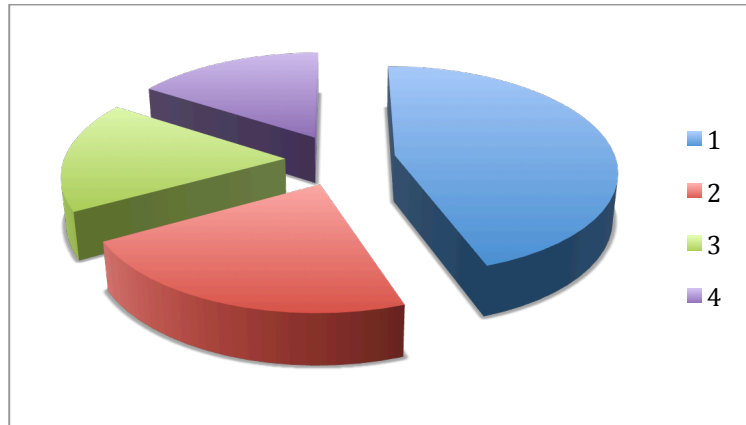
de PFR y otros 23 pacientes por presentar patologías concomitantes (*Gráfica 10*).



Gráfica 10. Criterios de inclusión y exclusión en el año 2017. 1. pacientes que cumplen criterios de inclusión (42, 35%), 2. Pruebas funcionales respiratorias > 45 días respecto a imágenes de TC-AR (37, 31%), 3. no hay datos de pruebas funcionales respiratorias (19, 16%) y 4. pacientes con patologías concomitantes (23, 19%).

Ni en el año 2016 ni en el 2017 se encontró ningún caso cuyo TC-AR tuviera que ser excluido del estudio por imágenes de baja calidad, presencia de contraste iodado intravenoso, menos de 200 imágenes por serie o que estuviera reconstruido con intervalo de espesor superior a 1.25 mm.

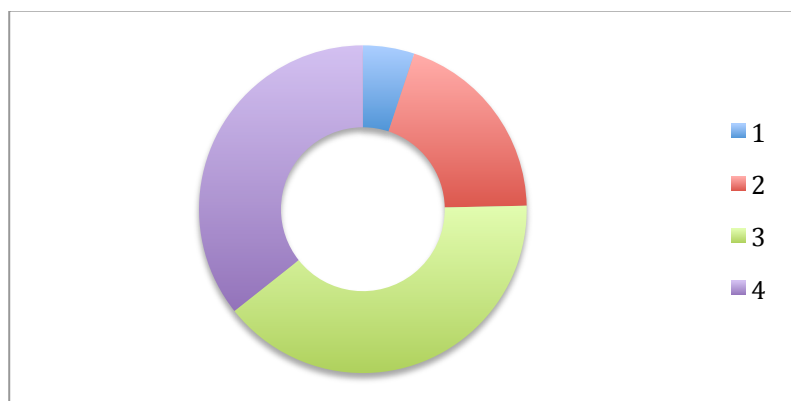
Por lo tanto, tras la revisión de los 945 TC-AR realizados durante los años 2016 y 2017, se obtuvieron 233 pacientes con enfisema de los cuales 104 cumplían los criterios de inclusión en el estudio y 129 fueron rechazados por no cumplir dichos criterios de inclusión: 52 pacientes no disponían de pruebas funcionales respiratorias con intervalo inferior a 45 días con respecto a la realización de TC-AR, 40 por no disponer de pruebas funcionales respiratorias y otros 37 pacientes por presentar patologías asociadas (*Gráfica 11*).



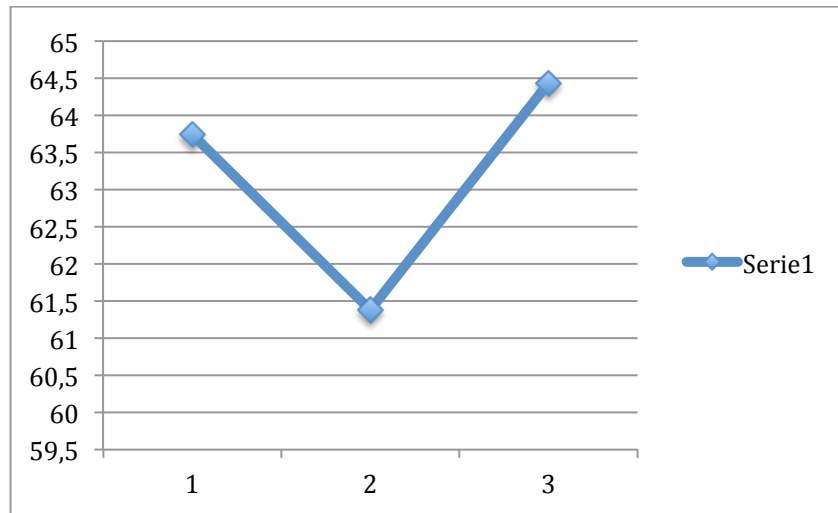
Gráfica 11. Criterios de inclusión y exclusión en 2016 y 2017. 1. pacientes que cumplen los criterios de inclusión: 104 (45%) y 2, 3 y 4. pacientes que no cumplen los criterios de inclusión: 2. pruebas funcionales respiratorias > 45 días respecto a realización de TC-AR: 52 (22%), 3. pacientes sin pruebas

funcionales respiratorias realizadas 40 (17%) y 4. pacientes con otras patologías 37 (16%).

Finalmente, se obtuvo una base de datos de casos de 104 pacientes con enfisema que se consideraron nuestra población final de estudio, de los que 26 fueron mujeres y 78 varones (*Gráfica 12*), con una edad media global de 63.74 años, siendo de 61.38 años para mujeres y de 64.435 años para los varones (*Gráfica 13*) con diversos grados de enfisema pulmonar categorizados en función del tipo de enfisema (panlobular, centrolobulillar o paraseptal) y del grado de afectación visual en leve, moderado o grave.



Gráfica 12. Distribución por sexos de pacientes con enfisema y sin enfisema en 2016 y 2017. 1. mujeres con enfisema 48 (5%), 2. varones con enfisema 185 (20%), 3. mujeres sin enfisema 375 (40%) y 4. varones sin enfisema 337 (36%).



Gráfica 13. Edad media global. 1. edad media global mujeres y varones (63,74 años), 2. edad media global en mujeres (61,38 años) y 3. edad media global en varones (64,435 años).

4.3. Análisis de las imágenes

Para el análisis de las imágenes, el equipo investigador dispone de una herramienta informática propia, desarrollada a partir de la colaboración entre radiólogos e ingenieros. Esta herramienta permite de forma automática leer las imágenes, segmentar los pulmones y medir el volumen de enfisema por umbralización, dando un volumen global para cada pulmón y determinando también el valor para cada corte, para estudiar su

distribución longitudinal (heterogénea / homogénea), así como delimitar los lóbulos de forma semiautomática y estimar la localización predominante del enfisema (central o periférico) para cada lóbulo. Para cada paciente se analizan todas sus series de TC reconstruidas y se obtienen los volúmenes totales (en mililitros) y relativos (en porcentaje) de enfisema por lóbulos aplicando distintos umbrales de unidades hounsfield (UH): desde -900 a -1000 UH, en intervalos de 10 UH, con especial atención a los valores -950 UH y -930 UH. Se decidió escoger estos dos valores como valores principales de este trabajo por dos razones: en primer lugar, porque -950 UH es el valor más utilizado en literatura y en aplicaciones similares y, en segundo lugar, porque se observó que para -950 UH, en muchos casos, la cantidad de enfisema segmentado parecía sustancialmente inferior al diagnosticado por el radiólogo. Por esto, se decidió emplear también el umbral de -930 UH (también empleado en algunos trabajos de literatura), con el fin de ajustar más la medida a criterios estrictamente cualitativos.

La segmentación automática de los pulmones se realiza con un umbral de vías aéreas determinado, que oscila entre -960 y -1010 UH, en función del filtro de realce que

se emplea en la reconstrucción de las imágenes. Este umbral permite eliminar las vías aéreas, dejando sólo el volumen asociado a los pulmones. En caso de que no se puedan separar correctamente las vías aéreas de los pulmones por medio de una segmentación automática, y por tanto, los pulmones queden unidos de forma que no sea posible medir los volúmenes por separado, se debe realizar una segmentación manual, cortando a nivel de la bifurcación bronquial y así separar el punto de unión entre ambos pulmones.

Paralelamente, dos radiólogos determinaron por consenso de forma cualitativa la cantidad de enfisema para cada pulmón y lóbulo, categorizándola en leve, moderada, severa o sin enfisema.

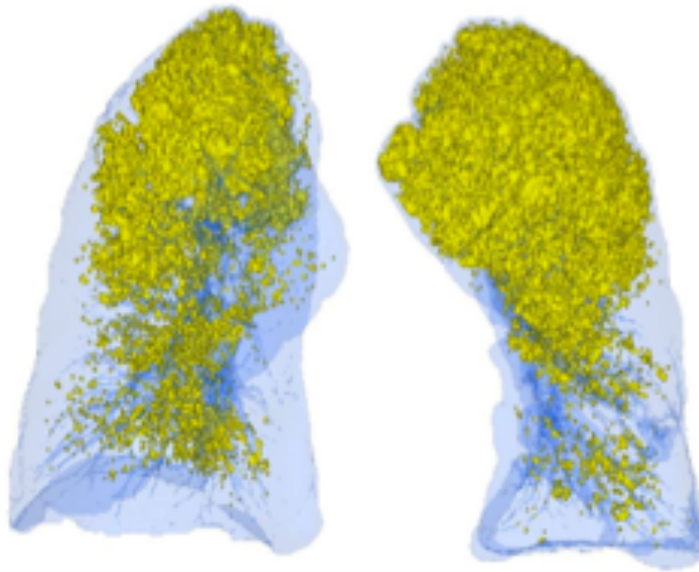


Figura 17. Ejemplo de reconstrucción 3D con el enfisema pulmonar resaltado en color amarillo.

4.4. Análisis estadístico

Para determinar la estrategia de cuantificación óptima se correlacionan los resultados cuantificados para cada paciente con las medidas obtenidas en las pruebas funcionales, teniendo en cuenta la muestra global y realizando subgrupos en función de la localización predominante del enfisema y la severidad de este, establecida mediante clasificación radiológica visual. Además se realizan pruebas de ANOVA para determinar diferencias estadísticamente significativas entre la

gradación visual radiológica y los resultados de las pruebas funcionales, y entre la gradación visual radiológica y las medidas cuantitativas de enfisema.

Posteriormente, se realizaron pruebas de relación univariante entre los parámetros de TC con datos clínicos, como el BODE, BODEx, grado de disnea y la distancia en test de 6 metros marcha, con el objetivo de el TC como predictor en la calidad de vida de los pacientes.

Todos los análisis estadísticos se realizaron empleando el programa estadístico SPSS 26.0. Se consideraron diferencias significativas aquellas que presentan un valor de $p < 0.05$.

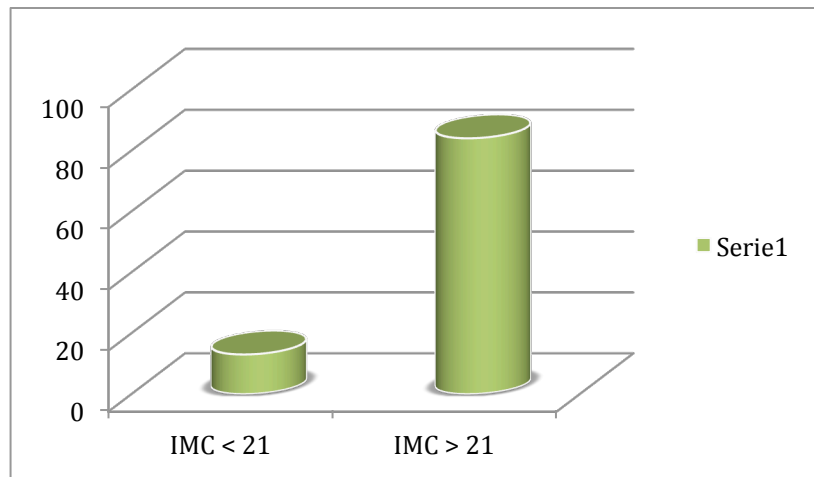
CAPÍTULO QUINTO:

RESULTADOS

De los 104 pacientes con enfisema que constituyeron la base de datos final, se segmentaron las imágenes de 97 de ellos, excluyendo los 7 que tenía algún pequeño artefacto de movimiento que podría causar dificultades en la segmentación y, por tanto, interferir negativamente en los resultados del estudio.

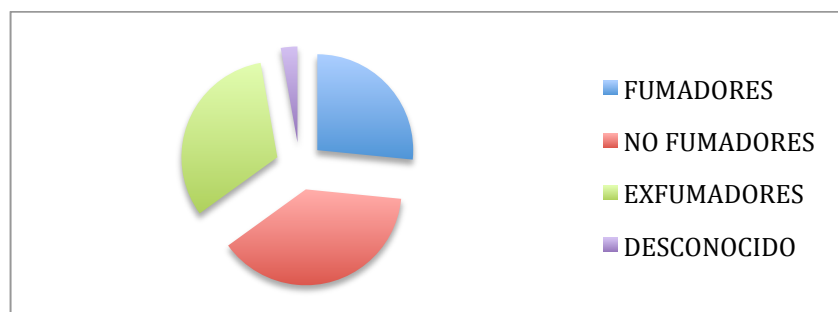
De estos 97 pacientes, se obtuvieron datos clínicos, antropométricos y de las pruebas funcionales, habiendo uno de ellos de los que datos antropométricos y clínicos no se disponen, pero sí se dispone de las imágenes de TC y de las pruebas funcionales respiratorias, por lo que se decidió la inclusión de mismo en la base de datos final.

De estos 97 pacientes, 21 fueron mujeres y 76 varones (gráfica 14). La edad de los pacientes se encuentra comprendida entre 37 y los 84 años, siendo la edad media 65,7 años, la mediana de 63,0 años y la moda de 63,0.



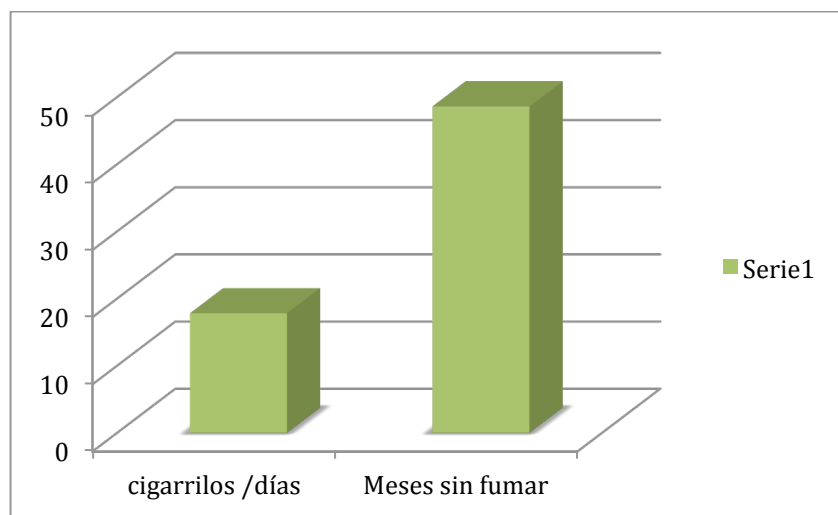
Gráfica 14. Distribución por sexos. Mujeres 21 y varones 76.

En cuanto a los antecedentes, 38 pacientes eran fumadores activos en el momento del estudio y 55 pacientes no eran fumadores en la actualidad, de los cuales 46 eran exfumadores y 5 pacientes nunca lo fueron. Se desconoce el hábito tabáquico de 4 de los casos incluidos en el estudio (gráfica 15).



Gráfica 15. Distribución hábito tabáquico: fumadores (38), no fumadores (55), exfumadores (46) y desconocido (4)

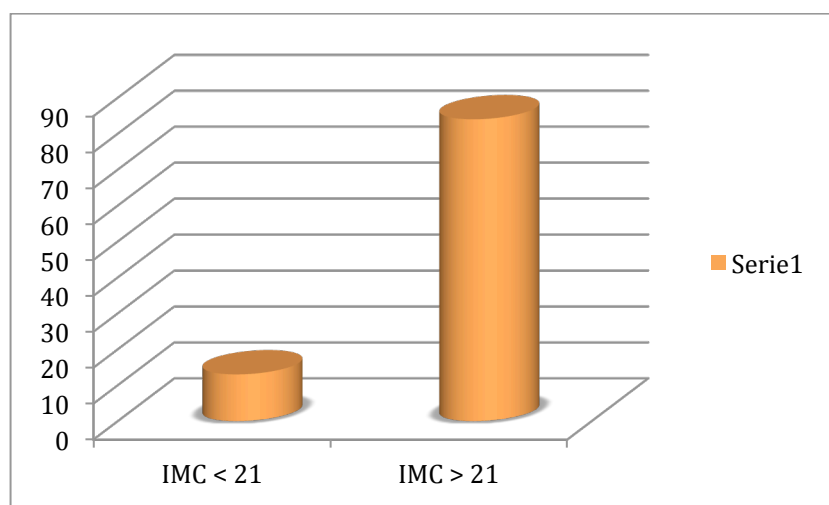
La media de cigarrillos /día entre los pacientes fumadores es de 18 cigarrillos /año (mediana 20 y moda 20) y la media de meses sin fumar en caso de pacientes exfumadores es de 49 meses (4 años). No obstante, se desconocen los datos de cigarrillos/día y el número de meses sin fumar en 19 y 4 casos, respectivamente, de los 97 incluidos en el estudio, incluidos los 4 casos de los que se desconocían datos ya mencionados anteriormente (gráfica 16).



Gráfica 16. Distribución de cigarrillos/días (18) y meses sin fumar (49 meses) en la población de estudio.

En cuanto a los datos antropométricos destacables para la evaluación de la calidad de vida, es conocido que el dato

más relevante es el índice de masa corporal (IMC), calculado a partir del peso y la talla del paciente (kg/m^2) y que se encuentra incluido tanto en el parámetro clínico BODE como en el BODEx. Se toma como referencia el valor <21 , siendo el valor por debajo de éste mal predictor de la enfermedad. En nuestro estudio, se obtuvieron 84 pacientes con $\text{IMC} \geq 21$ y 13 con $\text{IMC} < 21$ (gráfica 17).

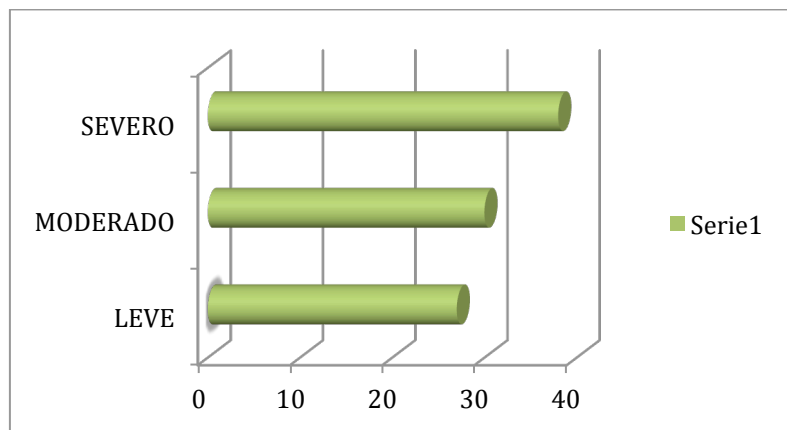


Gráfica 17. Distribución de pacientes en función de IMC en nuestra muestra. $\text{IMC} < 21$: 13 pacientes. $\text{IMC} \geq 21$: 84 pacientes.

Tras la realización del análisis visual de las imágenes de TC-AR por dos radiólogos expertos, se clasificaron los estudios en función de tres conceptos:

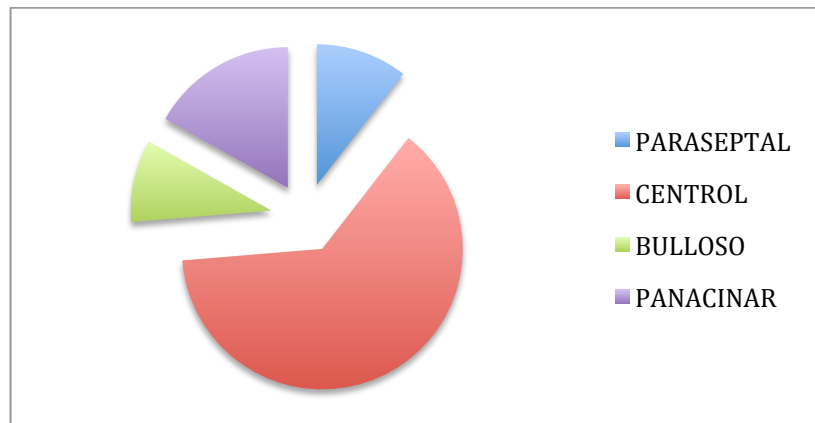
- En primer lugar, en función del grado de severidad de enfisema en leve, moderado y severo (gráfica 18).
- En segundo lugar, se clasificaron en función el tipo de enfisema, distinguiendo cuatro tipos: panacinar, centroacinar, paraseptal y bulloso.
- Por último, se clasificaron los estudios en función de la localización mayoritaria del mismo.

De los 97 casos incluidos en el estudio, 27 casos fueron clasificados como leves, 39 moderados y 38 severos.



Gráfica 18. Distribución del enfisema en función del grado de severidad. Leve (27 casos), moderado (30 casos) y severo (38 casos).

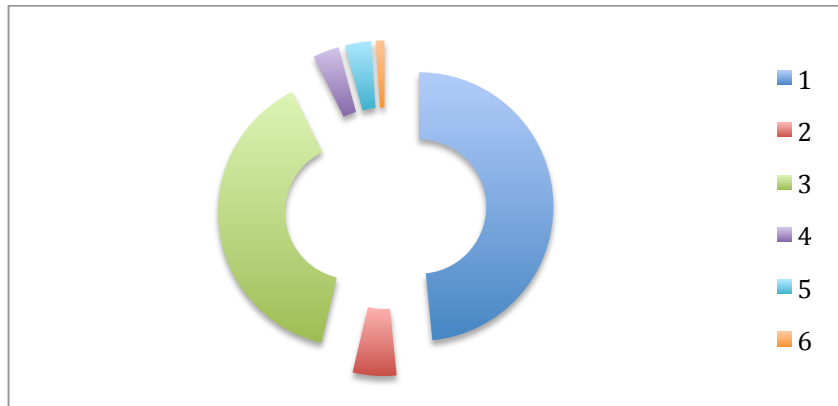
En cuanto al tipo de enfisema (gráfica 19), 10 casos correspondían a enfisema paraseptal, 60 casos fueron del tipo centrolobulillar / centroacinar, 9 casos correspondieron a enfisema bulloso y, por último, los 16 restantes corresponde a enfisema panacinar/panlobular.



Gráfica 19. Distribución enfisema en función de tipo: paraseptal (10 casos), centrolobulillar (60 casos), enfisema bulloso (9 casos) y panacinar (16 casos).

En cuanto a la localización del enfisema (gráfica 20), no todos los casos afectan a de forma homogénea a unos lóbulos pulmonares o lo hacen de forma difusa. Existen casos en los que la distribución y la severidad son heterogéneas. Sin embargo, en términos globales, se considera que los lóbulos superiores fueron la localización mayoritaria con 46 casos, seguido del enfisema que afecta

de forma difusa a ambos parénquimas pulmonares (37 casos). Los lóbulos inferiores, el lóbulo superior derecho y en lóbulo medio fueron los que se vieron afectados de forma única con menor frecuencia (con 5, 3 y 3 casos respectivamente).



Gráfica 20. Distribución enfisema según su localización. 1. lóbulos superiores (46 casos, 48%), 2. lóbulos inferiores (5 casos, 5%), 3. difuso (37 casos, 39%), 4. lóbulo superior derecho (3 casos, 3%), 5. lóbulo medio y/o llingula (3 casos, 3%) y 6. lóbulo inferior izquierdo (1 caso, 1%).

Mediante el software específico de segmentación pulmonar disponible gracias a la unidad de cuantificación radiológica del Hospital Quirónsalud de Valencia, se procedió a la obtención de datos relativos al volumen total de enfisema, al volumen por pulmones y al volumen relativo a cada uno de los lóbulos pulmonares para todos

los casos incluidos en el estudio, realizando dicha segmentación en umbrales de Unidades Hounsfield comprendidos entre -900 UH y -1000 UH, ambos incluidos. Los datos de volumen se obtuvieron tanto en volumen total como en porcentaje. En umbral de segmentación de las vías áreas fue de -960 UH dado que el filtro utilizado en las imágenes de TC-AR fue el filtro estándar en todos los casos.

El primer dato para analizar fue la correlación existente entre el porcentaje total de enfisema y las pruebas funcionales respiratorias (tabla 1). Se obtuvo una correlación negativa para todos los valores de unidades Hounsfield y las pruebas funcionales respiratorias, siendo significativa para todas ellas con $p < 0.05$ para FVC y $p < 0.001$ para FEV1% e IT. Las correlaciones más significativas se obtuvieron para -980 UH y FVC, para -910 UH y FEV1% y para -900 UH y -910 UH con IT, siendo la más significativa esta última, con un valor de Spearman de $r = -0.673$ (tabla 2).

Estos datos nos indican que existe una correlación negativa entre los datos de porcentaje global de enfisema y las pruebas funcionales respiratorias, con un nivel de

confianza del 95% en el caso de FVC y que alcanza el 99% en el caso de FEV1% e IT para todos los umbrales de UH.

Dicha correlación negativa implica que, cuanto más aumenta el porcentaje total de enfisema, más disminuyen los valores obtenidos en las pruebas funcionales respiratorias y, por tanto, mayor severidad de los mismos que se traduce en mayor gravedad clínica del enfisema.

UH	FVC	FEV1%	IT
-900	-0.216 0.036	-0.602 <0.001	-0.673 <0.001
-910	-0.230 0.025	-0.613 <0.001	-0.673 <0.001
-920	-0.238 0.021	-0.610 <0.001	-0.661 <0.001
-930	-0.242 0.019	-0.602 <0.001	-0.645 <0.001
-940	-0.242 0.019	-0.581 <0.001	-0.613 <0.001
-950	-0.238 0.021	-0.557 <0.001	-0.582 <0.001
-960	-0.234 0.023	-0.535 <0.001	-0.555 <0.001
-970	-0.227 0.028	-0.508 <0.001	-0.524 <0.001
-980	-0.504	-0.492	-0.504

	0.000	<0.001	<0.001
-990	-0.228	-0.484	-0.479
	0.027	<0.001	<0.001
-1000	-0.230	-0.499	-0.491
	0.027	<0.001	<0.001

Tabla 1.- Tabla de correlaciones entre pruebas funcionales respiratorias y porcentaje total de enfisema.

ORDEN	FVC	FEV1%	IT
1	- 980	- 910	- 900
2	- 930	- 920	- 910
3	- 940	- 900	- 920
4	- 920	- 930	- 930
5	- 950	- 940	- 940
6	- 960	- 950	- 950
7	- 910	- 960	- 960
8	- 1000	- 970	- 970
9	- 990	- 1000	- 980
10	- 970	- 980	- 1000
11	- 900	- 990	- 990

Tabla 2. Orden de correlaciones de Unidades Hounsfiel según pruebas funcionales respiratorias para el porcentaje total de enfisema

En cuanto a la correlación existente entre las pruebas funcionales respiratorias y el porcentaje de enfisema en el pulmón derecho (tabla 3), se obtuvo una correlación

negativa entre -910 UH, -920 UH, -930 UH, -940 UH, -950 UH y -960 UH y FVC con un nivel de significación $p < 0.05$.

En el caso de FEV1% y del IT, se obtuvo una correlación negativa estadísticamente significativa y con una $p < 0.001$ para todos los umbrales de unidades Hounsfield, siendo el que mayor correlación presentó el IT con -900 UH, con un valor de Spearman de $r = -0.658$ (tabla 4). De estos resultados se traduce que tanto el FEV1% como el IT tienen mayor asociación estadística que el FVC con el porcentaje de enfisema del pulmón derecho y que ambos parámetros clínicos empeoran a medida que aumenta el porcentaje de enfisema en el pulmón derecho, siendo esta asociación más evidente para el IT a -900 UH, con un nivel de confianza del 99%.

UH	FVC	FEV1%	IT
-900	-0,196 0.059	-0.580 <0.001	-0.658 <0.001
-910	-0.208 0.045	-0.588 <0.001	-0.646 <0.001
-920	- 0.218 0.035	- 0.589 <0.001	-0.646 <0.001

- 930	-0.214 0.039	-0.575 <0.001	-0.630 <0.001
- 940	-0,210 0.042	-0.556 <0.001	-0.602 <0.001
- 950	-0.204 0.049	-0.535 <0.001	-0.576 <0.001
- 960	-0.193 0.063	-0.513 <0.001	-0.553 <0.001
- 970	-0.192 0.064	-0.494 <0.001	-0.525 <0.001
- 980	-0.180 0.083	-0.472 <0.001	-0.499 <0.001
- 990	-0.171 0.100	-0.441 <0.001	-0.458 <0.001
-1000	-0.317 0.002	-0.435 <0.001	-0.448 <0.001

Tabla 3. Tabla de correlaciones entre pruebas funcionales respiratorias y pulmón derecho

ORDEN	FVC	FEV1%	IT
1	- 920	- 920	- 900
2	- 930	- 910	- 910
3	- 940	- 900	- 920
4	- 910	- 930	- 930
5	- 950	- 940	- 940
6		- 950	- 950
7		- 960	- 960
8		- 970	- 970
9		- 980	- 980

10		- 990	- 990
11		- 1000	- 1000

Tabla 4. Orden de correlaciones de Unidades Hounsfield significativas según pruebas funcionales respiratorias para el pulmón derecho.

En el pulmón izquierdo, se obtuvo una correlación negativa entre las pruebas funcionales respiratorias y los tres valores de pruebas funcionales, siendo significativa todas ellas, con $p < 0.05$ para FVC y con $p < 0.001$ para FEV1% e IT en todos los umbrales de Unidades Hounsfield (ver tabla 5). La asociación más significativa se encontró para FVC con -930 UH y para FEV1% e IT con -900 UH, siendo el valor más alto de Spearman de $r = -0.681$ y, por tanto, la mayor correlación es la existente entre -900 UH e IT (tabla 6).

En los datos obtenidos para el pulmón izquierdo, se consolida la correlación negativa estadísticamente significativa, con un nivel de confianza del 99%, para las pruebas funcionales FEV1% e IT con todas los umbrales de UH, siendo la mejor de ellas para -900 UH e IT con $r = -0.681$.

UH	FVC	FEV1%	IT
----	-----	-------	----

-900	-0.228 0.027	-0.619 <0.001	-0.681 <0.001
-910	-0.241 0.019	-0.619 <0.001	-0.669 <0.001
-920	-0.249 0.016	-0.615 <0.001	-0.656 <0.001
-930	-0.258 0.012	-0.606 <0.001	-0.636 <0.001
-940	-0.247 0.016	-0.583 <0.001	-0.610 <0.001
-950	-0.257 0.013	-0.565 <0.001	-0.580 <0.001
-960	-0.253 0.014	-0.538 <0.001	-0.542 <0.001
-970	-0.247 0.017	-0.511 <0.001	-0.511 <0.001
-980	-0.245 0.017	-0.503 <0.001	-0.498 <0.001
-990	-0.246 0.017	-0.488 <0.001	-0.473 <0.001
-1000	-0.257 0.012	-0.499 <0.001	-0.477 <0.001

Tabla 5. Tabla de correlaciones entre pruebas funcionales respiratorias y pulmón izquierdo.

ORDEN	FVC	FEV1%	IT
1	- 930	- 900	- 900

2	- 1000	- 910	- 910
3	- 950	- 920	- 920
4	- 960	- 930	- 930
5	- 920	- 940	- 940
6	- 940	- 950	- 950
7	- 970	- 960	- 960
8	- 990	- 970	- 970
9	- 980	- 980	- 980
10	- 910	- 1000	- 1000
11	- 900	- 990	- 990

Tabla 6. Orden de correlaciones significativas de Unidades Hounsfield según pruebas funcionales respiratorias para el pulmón izquierdo.

Por último, se realizaron las pruebas estadísticas para establecer la correlación existente entre las pruebas funcionales respiratorias y el porcentaje de enfisema por lóbulos pulmonares: lóbulo superior derecho (tabla 7 y 8), lóbulo medio (tablas 9 y 10), lóbulo inferior derecho (tablas 11 y 12), lóbulo superior izquierdo (tablas 13 y 14) y lóbulo inferior izquierdo (tablas 15 y 16).

No se encontró asociación significativa entre ningún de los lóbulos pulmonares y FVC.

Se encontró correlación negativa y asociación estadísticamente significativa entre el IT y todos los

l6bulos pulmonares, con $p < 0.001$ siendo 6sta m6s significativa a nivel de -900 UH tanto para l6bulo superior derecho, l6bulo medio, l6bulo inferior derecho y l6bulo superior izquierdo y para -920 UH en el caso del l6bulo inferior izquierdo. De todas ellas, la que mayor asociaci6n presenta es -900 UH en l6bulo inferior derecho con un valor de Spearman de $r = -0.704$.

Para el FEV1% se encontr6 asociaci6n estad6sticamente significativa con un nivel de confianza del 95% ($p < 0.05$) en l6bulo superior derecho y -950 UH, -960 UH, -970 UH y -980 UH; en l6bulo medio y -980 UH y para todos los umbrales de unidades Hounsfield en l6bulo inferior izquierdo. As6 mismo, se estableci6 correlaci6n estad6sticamente significativa con $p < 0.001$ para todos los umbrales de UH en l6bulo superior izquierdo y en l6bulo inferior derecho, en l6bulo superior derecho para umbrales -900 UH, -910 UH, -920 UH y -940 UH y en l6bulo medio para los umbrales comprendidos entre -900 UH y -970 UH, ambos incluidos.

UH	FVC	FEV1%	IT
-900	-0.097	-0.504	-0.658
	0.423	<0.001	<0.001
-910	-0.078	-0.411	-0.540

	0.488	<0.001	<0.001
-920	-0.079	-0.399	-0.514
	0.478	<0.001	<0.001
-930	-0.070	-0.389	-0.509
	0.533	<0.001	<0.001
-940	-0.075	-0.383	-0.497
	0.505	<0.001	<0.001
-950	-0.063	-0.367	-0.487
	0.574	0.001	<0.001
-960	-0.043	-0.343	-0.469
	0.699	0.002	<0.001
-970	-0.042	-0.330	-0.450
	0.706	0.002	<0.001
-980	-0.038	-0.319	-0.433
	0.738	0.004	<0.001
-990	-0.040	-0.302	-0.406
	0.718	0.006	<0.001
- 1000	-0.030	-0.292	-0.399
	0.786	0.008	<0.001

Tabla 7. Tabla de correlaciones entre pruebas funcionales respiratorias y lóbulo superior derecho.

ORDEN	FVC	FEV1%	IT
1		- 900	- 900
2		- 910	- 910
3		- 920	- 920
4		- 930	- 930
5		- 940	- 940

6		- 950	- 950
7		- 960	- 960
8		- 970	- 970
9		- 980	- 980
10			- 990
11			- 1000

Tabla 8. Orden de correlaciones significativas de Unidades Hounsfield según pruebas funcionales respiratorias para el lóbulo superior derecho.

UH	FVC	FEV1%	IT
-900	-0.110	-0.458	-0.589
	0.370	<0.001	<0.001
-910	-0.098	-0.413	-0.535
	0.386	<0.001	<0.001
-920	-0.095	-0.419	-0.546
	0.398	<0.001	<0.001
-930	-0.088	-0.422	-0.561
	0.434	<0.001	<0.001
-940	-0.093	-0.429	-0.566
	0.410	<0.001	0.000
-950	-0.071	-0.412	-0.558
	0.527	<0.001	<0.001
-960	-0.027	-0.378	-0.536
	0.812	<0.001	<0.001
-970	-0.022	-0.366	-0.517
	0.848	0.001	<0.001
-980	0.015	-0.317	-0.471

	0.893	0.004	<0.001
-990	0.024	-0.301	-0.452
	0.828	0.006	<0.001
-1000	-0.001	-0.300	-0.442
	0.993	0.007	<0.001

Tabla 9. Tabla de correlaciones entre pruebas funcionales respiratorias y lóbulo medio.

ORDEN	FVC	FEV1%	IT
1		- 900	- 900
2		- 940	- 940
3		- 930	- 930
4		- 920	- 950
5		- 910	- 920
6		- 950	- 960
7		- 960	- 910
8		- 970	- 970
9		- 980	- 980
10			- 990
11			- 100

Tabla 10. Orden de correlaciones significativas de Unidades Hounsfield según pruebas funcionales respiratorias para el lóbulo medio.

UH	FVC	FEV1%	IT
-900	-0.200	-0.594	-0.704
	0.099	<0.001	<0.001

-910	-0.187 0.094	-0.520 <0.001	-0.612 <0.001
-920	-0.191 0.087	-0.516 <0.001	-0.602 <0.001
-930	-0.188 0.093	-0.501 <0.001	-0.582 <0.001
-940	-0.169 0.131	-0.482 <0.001	-0.573 <0.001
-950	-0.161 0.150	-0.469 <0.001	-0.555 <0.001
-960	-0.151 0.179	-0.457 <0.001	-0.546 <0.001
-970	-0.145 0.197	-0.446 <0.001	-0.533 <0.001
-980	-0.135 0.231	-0.434 <0.001	-0.520 <0.001
-990	-0.145 0.197	-0.428 <0.001	-0.497 <0.001
-1000	-0.168 0.134	-0.424 <0.001	-0.470 <0.001

Tabla 11. Tabla de correlaciones entre pruebas funcionales respiratorias y el lóbulo inferior derecho.

ORDEN	FVC	FEV1%	IT
1		- 900	- 900
2		- 910	- 910
3		- 920	- 920
4		- 930	- 930

5		- 940	- 940
6		- 950	- 950
7		- 960	- 960
8		- 970	- 970
9		- 980	- 980
10		- 990	- 990
11		- 1000	- 1000

Tabla 12. Orden de correlaciones significativas de Unidades Hounsfield según pruebas funcionales respiratorias para el lóbulo inferior derecho.

UH	FVC	FEV1%	IT
-900	-0.102 0.399	-0.529 <0.001	-0.690 <0.001
-910	-0.096 0.389	-0.444 <0.001	-0.570 <0.001
-920	-0.114 0.309	-0.465 <0.001	-0.586 <0.001
-930	-0.136 0.224	-0.476 <0.001	-0.580 <0.001
-940	-0.143 0.199	-0.486 <0.001	-0.590 <0.001
-950	-0.138 0.215	-0.473 <0.001	-0.571 <0.001
-960	-0.121 0.278	-0.455 <0.001	-0.560 <0.001

-970	-0.138 0.215	-0.460 <0.001	-0.543 <0.001
-980	-0.152 0.172	-0.470 <0.001	-0.544 <0.001
-990	-0.163 0.145	-0.458 <0.001	-0.509 <0.001
-1000	-0.189 0.089	-0.456 <0.001	-0.491 <0.001

Tabla 13. Tabla de correlaciones entre pruebas funcionales respiratorias y el lóbulo superior izquierdo.

ORDEN	FVC	FEV1%	IT
1		- 900	- 900
2		- 940	- 940
3		- 930	- 920
4		- 950	- 930
5		- 980	- 950
6		- 920	- 910
7		- 970	- 960
8		- 990	- 980
9		- 1000	- 970
10		- 960	- 990
11		- 910	- 1000

Tabla 14. Orden de correlaciones significativas de Unidades Hounsfield según pruebas funcionales respiratorias para el lóbulo superior izquierdo.

UH	FVC	FEV1%	IT
-900	-0.049	-0.348	-0.434
	0.685	0.003	<0.001
-910	-0.042	-0.335	-0.433
	0.705	0.002	<0.001
-920	-0.046	-0.342	-0.438
	0.683	0.002	<0.001
-930	-0.037	-0.339	-0.438
	0.742	0.002	<0.001
-940	-0.034	-0.328	-0.424
	0.764	0.003	<0.001
-950	-0.025	-0.318	-0.418
	0.820	0.004	<0.001
-960	-0.021	-0.304	-0.404
	0.851	0.005	<0.001
-970	-0.007	-0.283	-0.384
	0.947	0.010	<0.001
-980	-0.009	-0.263	-0.346
	0.937	0.017	0.001
-990	-0.033	-0.253	-0.311
	0.766	0.022	0.004
-1000	-0.051	-0.265	-0.311
	0.649	0.016	0.005

Tabla 15. Tabla de correlaciones entre pruebas funcionales respiratorias y el lóbulo inferior izquierdo.

ORDEN	FVC	FEV1%	IT
1		- 900	- 920

2		- 920	- 930
3		- 930	- 900
4		- 910	- 910
5		- 940	- 940
6		- 950	- 950
7		- 960	- 960
8		- 970	- 970
9		- 1000	- 980
10		- 980	- 990
11		- 990	- 1000

Tabla 16. Orden de correlaciones significativas de Unidades Hounsfield según pruebas funcionales respiratorias para el lóbulo inferior izquierdo.

Estos valores nos indican que existe una asociación negativa fuerte entre el IT y el porcentaje de enfisema en todos los lóbulos pulmonares para todos los valores de unidades Hounsfield, siendo -900 UH el valor que más fuertemente se correlaciona con el porcentaje de enfisema en todos los lóbulos pulmonares exceptuando en el lóbulo inferior izquierdo, donde el valor que mejor correlaciona es -920 UH.

Estos datos siguen la tendencia de la estimaciones realizadas para el porcentaje total y por pulmones, en los que también se demuestra que a mayor porcentaje de

enfisema en las imágenes de TC-AR, más se afectan las pruebas funcionales respiratoria, sobre todo el IT y a nivel de lóbulo inferior derecho, donde la correlación de Spearman alcanza valor de $r = -0.704$, con $p < 0.0001$ y, por tanto, un nivel de confianza de 99%.

Respecto a las pruebas ANOVA, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ni en el nivel de confianza de 95% ni en 99% entre FVC e IT ni para la localización, tipo ni el grado de enfisema. Para el FEV1% si se encontró diferencia significativa con el grado de enfisema, con $p < 0.05$ y con nivel de confianza del 95%, lo cual indica que a mayor enfisema visualizado en el TC-AR, menor es el valor de FEV1% que se encuentra en la espirometría (tabla 17). Este resultado tiene valor pronóstico sobre la calidad de vida del paciente, ya que el FEV1% se encuentra dentro de los parámetros de estudio de los índices BODE y BODEX y, a menor FEV1%, mayor puntuación se le otorga en ambas escalas. Dicho esto, en pacientes en los que no se pueda realizar la espirometría correctamente por ser clínicamente no factible, la gradación visual del enfisema en TC-AR puede predecir el grado de severidad clínica de la enfermedad, aunque no sea capaz de establecer numéricamente el índice BODE o BODEx.

	FVC	FEV1%	IT
Localización	0.216	0.026	0.073
Grado enfisema	0.219	0.002	0.009
Tipo enfisema	0.187	0.086	0.219

Tabla 17. ANOVA entre pruebas funcionales respiratorias y la localización, tipo y grado de enfisema.

Tras la realización de ANOVA entre el porcentaje total de enfisema y el género, hábito tabáquico presente, localización, grado y tipo de enfisema, los resultados son más variables (tabla 18).

Existen diferencias significativas con $p < 0.05$ entre el género y el porcentaje total de enfisema para -900 UH, -910 UH y -920 UH. Así mismo, se apreció diferencia significativa con $p < 0.05$ entre el porcentaje total de enfisema y el tipo para los umbrales comprendidos entre -900UH y -930 UH, ambos incluidos. En cuanto a la localización del enfisema, la diferencia estadísticamente significativa con $p < 0.05$ con el porcentaje total de enfisema se encontró en los umbrales -920 UH, -930 UH,

-940 UH y -960 UH, siendo el nivel de significación $p < 0.001$ para el umbral -950 UH.

En cuanto al grado de enfisema, la diferencia fue estadísticamente significativa con $p < 0.001$ para todos los niveles de UH y el porcentaje total de enfisema.

UH	GÉNERO	FUMADOR	TIPO ENF	LOC ENF	GRADO ENF
-900	0.001	0.124	0.005	0.017	<0.001
-910	0.002	0.205	0.004	0.010	<0.001
-920	0.005	0.336	0.004	0.005	<0.001
-930	0.015	0.515	0.004	0.003	<0.001
-940	0.042	0.710	0.006	0.002	<0.001
-950	0.097	0.885	0.009	0.001	<0.001
-960	0.199	0.985	0.014	0.002	<0.001
-970	0.368	0.930	0.033	0.007	<0.001
-980	0.628	0.997	0.110	0.028	<0.001
-990	0.958	0.789	0.234	0.076	<0.001
-1000	0.768	0.519	0.311	0.179	0.001

Tabla 18. ANOVA entre el porcentaje total de enfisema por Unidades Hounsfield para género, paciente fumador, tipo, localización y grado de enfisema

CAPÍTULO SEXTO: DISCUSIÓN

La EPOC es un problema de salud de alta prevalencia en la población mundial. La patogénesis de la enfermedad no está totalmente clara en la actualidad, pero sí sabemos que está asociada al tabaco, a la polución o a la exposición ocupacional entre otras causas. Es una enfermedad heterogénea por lo que los datos clínicos y espirométricos por si solos no son capaces de dilucidar el grado o alcance de la enfermedad (24). En la actualidad, la cuantificación volumétrica del enfisema mediante TC sigue sin formar parte de la rutina de exploración de los pacientes con EPOC, ya que enlentece el tiempo de exploración y requiere de la preparación previa de la imagen, por lo que la clasificación del enfisema sigue siendo visual y, por tanto, de elevada dependencia del radiólogo y del nivel de experiencia que éste tenga.

En nuestro estudio, se realizó la segmentación de las imágenes en un umbral amplio de unidades Hounsfield, que abarcó desde -900 UH a -1000 UH, con el fin de poder afinar lo máximo posible que umbral sería el más

óptimo para la práctica clínica diaria, ya que entendemos que no sería posible realizarla para todas ellas en el día a día. Se empleó este abanico de valores de Unidades Hounsfield porque engloba el valor de -950 UH, que es el más empleado en la literatura y en aplicaciones software comerciales de cuantificación de enfisema.

Se obtuvieron correlaciones todas ellas significativas entre las pruebas funcionales respiratorias y el porcentaje total de enfisema para todas las unidades Hounsfield estudiadas, siendo las correlaciones más significativas para el FEV1% y para el IT para valores bajos de UH, de -900 UH ($p < 0.001$, $r = -0.602$ y $r = -0.673$), respectivamente) y para -910 UH ($p < 0.001$, $r = -0.613$ y $r = -0.673$, respectivamente).

La correlación entre el pulmón derecho y las pruebas funcionales respiratorias y entre el pulmón izquierdo con las pruebas funcionales respiratorias, fue estadísticamente significativa también para FVC, FEV1% e IT, siendo más significativa ($p < 0.001$) para FEV1% e IT y valores bajos de UH, entre -900 UH y -920 UH, siendo los valores más significativos de $r = -0.658$ para -900 UH e IT en el pulmón

derecho y de $r=-0.681$ para -900 UH e IT en el pulmón izquierdo.

Por lo tanto, en los tres datos analizados de porcentaje de enfisema (porcentaje global, porcentaje en pulmón derecho y porcentaje en el pulmón izquierdo), la mayor correlación se obtuvo para el IT y -900 UH, lo cual podríamos considerar como el valor que mejor se correlacionaría con la gravedad y severidad del enfisema pulmonar. Así mismo, en estos tres datos estudiados, la correlación fue menos significativa ($p=0.05$) para el FVC tanto en el porcentaje global de enfisema ($r=-0.228$), en el porcentaje del pulmón derecho ($r=-0.218$) y en el porcentaje del pulmón izquierdo ($r=-0.258$).

De estos datos se desprende que, en nuestra serie, a menor valor de UH, mejor correlación con las pruebas funcionales respiratorias, sobre todo para el IT.

Existen varios estudios que correlacionan las PFR con la cuantificación del enfisema por TC. En el trabajo XueQian et al (29) se realiza una revisión sistemática con meta-análisis en las principales bases de datos médicas de artículos publicados entre los años 1976 y 2011 con el

objetivo de determinar la correlación entre la cuantificación por TC de enfisema pulmonar y la obstrucción de aire en pacientes EPOC. Para ello, emplearon dos revisores independientes que revisaron 1763 citas. Se incluyeron tres medidas en TC, el área de atenuación del parénquima pulmonar a -950 UH, la densidad pulmonar principal y el área de pared pulmonar, y dos parámetros de las pruebas funcionales respiratorias (FEV1% y el IT). En total, se analizaron 79 artículos de diferentes continentes, 15 de ellos con imágenes de alta resolución, obteniendo un coeficiente de correlación de 0.48 (IC 95% 0.40-0.54) a 0.65 (0.58 – 0.71) para TC en fase inspiratoria y un coeficiente de correlación de 0.64 (0.53 - 0.72) a 0.73 (0.63 - 0.80) para el TC en fase espiratoria. Por tanto, concluyeron que los datos de enfisema obtenidos en TC se correlacionan significativamente con la obstrucción al flujo aéreo (más fuerte para el estudio en fase espiratoria) y que la TC se puede considerar un método morfológico para el estudio de la obstrucción de las vías aéreas. Así, los datos obtenidos en nuestro estudio se muestran avalados por los que se obtuvieron en este metaanálisis, ya que en nuestro estudio se demuestra que la cuantificación volumétrica del enfisema en TC se correlaciona con las pruebas funcionales respiratorias para un espectro de

Unidades Hounsfield que abarca desde -900 UH a -1000 UH, siendo más fuerte a nivel de -900 UH pero que incluye el valor estándar de -950 UH más empleado en la literatura.

En el año 2009, Hausel et al (30) realizaron un estudio retrospectivo de 221 TC sin contraste, diferenciando tres grupos de análisis: 102 pacientes con EPOC en estadios III y IV, 44 pacientes con EPOC en estadio 0 y 33 pacientes con enfermedades intersticiales. Posteriormente, sometieron las imágenes a procesado mediante el software YACTA para realizar una cuantificación automática del pulmón con el objetivo de obtener datos relativos al volumen pulmonar, al volumen de enfisema, a la densidad pulmonar media (MLD) y al índice de enfisema. En este estudio, determinaron que el volumen pulmonar es significativamente menor en pacientes con enfermedad intersticial y significativamente mayor en pacientes EPOC al compararlo con el grupo control. También determinaron que el volumen de enfisema y el índice de enfisema fueron significativamente mayores en pacientes EPOC que en el grupo control y que la densidad pulmonar media y el percentil 15 son significativamente menores en pacientes EPOC. Concluyen

que la cuantificación automática del enfisema en TC-AR aporta parámetros y rangos que son útiles para diferenciar, en la práctica clínica, entre pacientes con enfisema, grupo control y pacientes con enfermedades intersticiales. Así mismo, determinaron cuales serían los parámetros de normalidad (índice de enfisema < 20%, densidad pulmonar media > - 850 y 15th percentil < - 950).

En resumen, el estudio realizado por Hausel et al guarda correlación con el nuestro, ya que en nuestro estudio también se evidencia que la cuantificación automática y completa del enfisema pulmonar por TC se podía realizar con estudios de TC multidetector de alta resolución, como el TC-AR empleado en nuestra serie y que los valores obtenidos caracterizaban mejor que la FEV1 el tipo y grado de enfisema. Aún así, es necesaria la información clínica, por lo que ambas técnicas, TC-AR y pruebas funcionales respiratorias, son complementarias y esenciales en el tratamiento individual de cada paciente, sobre todo en aquellos subsidiarios de tratamiento quirúrgico.

Wang et al (28) realizaron un estudio con el objetivo de determinar qué umbral era el adecuado para realizar un estudio de cuantificación de enfisema pulmonar por TC-AR, tanto a nivel pulmonar global como por lóbulos pulmonares. Para ello, revisaron 573 TC de tórax en pacientes con distintos niveles de obstrucción al flujo aéreo: 222 sin obstrucción, 83 presentaban obstrucción leve, 141 moderada, 63 severa y 64 pacientes presentaban obstrucción muy severa. La cuantificación del enfisema se realizó utilizando el porcentaje de área de baja atenuación (LAA%) medido en Unidades Hounsfield, con rangos comprendidos entre -850 UH y -1000 UH, correlacionándolo con las pruebas funcionales respiratorias. Obtuvieron que las correlaciones más altas se hallaban en umbrales de entre -925 UH y -965 UH, pero que las diferencias entre el umbral de referencia en la literatura, -950 UH, eran pequeñas.

En nuestra serie, los umbrales que obtuvieron mejores correlaciones en el estudio de Wang et al también son estadísticamente significativos, tanto para el porcentaje global de enfisema como en su segmentación por lóbulos pulmonares, así como también lo es el umbral de referencia de -950 UH utilizado en la literatura, con un

nivel de confianza de 99% para el FEV1% y para el IT y con un nivel de confianza del 95% para FVC.

En nuestro estudio existe, así mismo, una correlación entre las pruebas funcionales respiratorias por lóbulos pulmonares para distintos valores de Unidades Hounsfield, aunque esta correlación fue menos homogénea. No se han encontrado otros artículos en la literatura centrados en la afectación del enfisema por lóbulos pulmonares excepto el ya mencionado (28) ni tampoco que versen sobre la correlación existente entre la afectación de estos y las pruebas funcionales respiratorias. En nuestro estudio, no se encontró correlación para el FVC en ninguno de los lóbulos pulmonares.

Para el FEV1%, la correlación fue significativa con un grado de confianza del 95% ($p < 0.05$, con valores de Spearman comprendidos entre $r = -0.367$ y $r = -0.348$) para umbrales altos entre -950 UH y -980 UH en lóbulo superior derecho y en el lóbulo medio y en todos los umbrales de unidades Hounsfield en ambos lóbulos inferiores. Se alcanza un grado de confianza del 99% para umbrales más bajos (entre -900 UH y -940 UH) en dichos lóbulos y en todos los umbrales de unidades Hounsfiels en

lóbulo inferior derecho, lóbulo superior izquierdo y lóbulo inferior izquierdo (con $p < 0.001$ y correlación de Spearman entre $r = -0.594$ y $r = -0.458$), excepto en el lóbulo medio donde la correlación significativa con $p < 0.001$ también se encontró en -960 UH ($r = -0.378$).

Para el IT, la correlación fue significativa con $p < 0.001$ (con valor de Spearman comprendido entre $r = -0.704$ y $r = -0.434$) para todos los umbrales de unidades Hounsfield y en todos los lóbulos pulmonares, excepto en los umbrales más altos (-990 UH y -1000 UH) del lóbulo inferior izquierdo, donde la correlación fue estadísticamente significativa pero con $p < 0.05$ ($r = -0.311$ para ambos umbrales).

Por lo tanto, la correlación por lóbulos pulmonares fue también estadísticamente significativa, aunque menos homogéneamente que para los otros datos estudiados. El umbral que mejor se correlacionó fue, de nuevo, -900 UH en todos los lóbulos pulmonares. Cabe destacar que no se encontraron diferencias en términos globales entre un pulmón y el otro, ni entre los lóbulos superiores y los inferiores, ya que todos ellos fueron estadísticamente significativos para dos de los tres parámetros de las pruebas funcionales (FEV1% e IT). No obstante, llama la

atención que la correlación entre ambos lóbulos inferiores difiere, siendo el lóbulo inferior derecho el que mejor correlación obtuvo (con $r=-0.704$) mientras que el lóbulo inferior izquierdo fue el que peor se correlacionó con las pruebas funcionales (con $r=-0.438$). El siguiente lóbulo con mayor correlación fue el lóbulo superior izquierdo, con $r= -0.690$. Estos datos revelan que la afectación por enfisema del lóbulo inferior derecho y en el lóbulo superior izquierdo, se correlacionan mejor con los valores obtenidos en las pruebas funcionales y que, por tanto, la función ventilatoria de ambos, tiene mayor repercusión espirométrica y, por ende, mayor relevancia clínica que la presencia de enfisema en el resto de los lóbulos pulmonares. Por tanto, en pacientes con mayor afectación enfisematosa en lóbulo inferior derecho y en lóbulo superior izquierdo, es factible predecir mayor gravedad clínica que en aquellos en los que la afectación enfisematosa se aprecia en lóbulo inferior izquierdo, lóbulo superior derecho y en lóbulo medio.

De todos estos datos mencionados se extrae que, según nuestro estudio, el umbral que mejor se correlaciona con las pruebas funcionales respiratorias es el de -900 UH, ya que la mejor correlación entre las pruebas funcionales

respiratorias se obtuvo para dicho umbral de Unidades Hounsfield tanto con el porcentaje global del enfisema, como en el análisis por pulmonares y por lóbulos pulmonares. Por tanto, consideramos que podría implantarse este valor de -900 UH como método cuantitativo del enfisema pulmonar mediante TC-AR en la práctica clínica. Consideramos, así mismo, que incorporar la cuantificación del enfisema a -900 UH por defecto en el estudio de TC-AR del estudio del enfisema en la práctica clínica, permitiría una mejor valoración de los pacientes con enfisema, así como de su control evolutivo y de la respuesta a tratamiento médico recibido, sobre todo en aquellos pacientes en los que las pruebas funcionales respiratorias no se puedan realizar o no sean del todo satisfactorias dadas las características clínicas del paciente. Así mismo, cabe recalcar que los valores de referencia dados en la literatura (-930 UH y -950 UH), también se encuentran dentro de los umbrales estadísticamente significativos en nuestro estudio, sobre todo para el IT, y que las diferencias globales con respecto a -900 UH son relativamente pequeñas.

En esta Tesis Doctoral se ha obtenido una diferencia estadísticamente significativa entre el porcentaje total de

enfisema y el género, tipo y localización del enfisema para umbrales bajos, comprendidos entre -900 UH y -930 UH, con un nivel de confianza del 95%. También se obtuvo correlación significativa con un nivel de confianza del 99% para la localización del enfisema a -950 UH y para el grado de enfisema en todas las Unidades Hounsfield estudiadas. En este sentido, es importante establecer una correlación con el grado de enfisema, ya que los grados extremos como el leve y el severo son, teóricamente, más sencillos de diagnosticar de forma visual, mientras que el enfisema moderado puede ser más subjetivo, por lo que la correlación de la cuantificación volumétrica con las pruebas funcionales respiratorias nos permitiría no infradiagnosticar o sobrediagnosticar a los pacientes de grado moderado en grado leve o severo, respectivamente, de forma visual.

Los valores obtenidos de las pruebas funcionales, sobre todo el FEV1, tiene relevancia clínica en la severidad de la enfermedad y, por tanto, en el pronóstico de esta. Este valor, el FEV1, forma parte de los índices clínicos que se asocian con la mortalidad y con el pronóstico de la enfermedad, como el BODE o el BODEx.

En este sentido, Atsushi Nambo et al (31) demostraron, en el año 2016, que las medidas cuantitativas por TC tienen una correlación significativa con índices fisiológicos, como el BODE o el grado de disnea. Esta correlación es más fuerte en pacientes que presentan enfisema moderado, en cuyo caso las medidas cuantitativas por TC se correlacionan mejor con los índices clínicos que los valores obtenidos de las pruebas funcionales respiratorias.

En el año 2007, Makita, Nasuhara, Nagai et al (25) demostraron que la severidad del enfisema varía mucho dentro de un mismo estadio clínico de la enfermedad. Para ello, realizaron un estudio en el que reclutaron a 274 pacientes con EPOC, excluyendo a aquellos diagnosticados de asma. A todos ellos se les realizó una historia clínica completa que incluyera datos sobre sus síntomas y calidad de vida, un análisis de sangre, pruebas funcionales respiratorias antes y después de la administración de tratamiento broncodilatador (0.4 mg de salbutamol) y un TC-AR. Demostraron que la severidad del enfisema evaluado visualmente varía mucho incluso entre pacientes con el mismo estadio de severidad del enfisema. No encontraron diferencias significativas en los grupos de estudio clasificados en función de la severidad de la

enfermedad en años, del hábito tabáquico, de los síntomas clínicos de enfisema, del aumento del recuento de eosinófilos e IgE en sangre ni en la respuesta a tratamiento broncodilatador. Sin embargo, sí determinaron que pacientes con enfisema severo tenían menor índice de masa corporal (IMC) y peores índices de calidad de vida que los pacientes con enfisema leve o moderado.

Por lo tanto, concluyeron que la severidad del enfisema varía ampliamente incluso en pacientes con el mismo estadio de la enfermedad y que los síntomas de la bronquitis crónica se distribuyen igualmente independientemente de la gravedad del enfisema, excepto en pacientes con enfisema severo donde sí se encontró asociación con la disminución del índice de masa corporal y peores parámetros de calidad de vida.

Este estudio refuerza la heterogeneidad del enfisema incluso en su expresión radiológica, ya que pacientes con enfisema moderado o severo podían tener leve evidencia de enfisema en las pruebas de imagen, mientras que pacientes con severas alteraciones radiológicas mantenían una función pulmonar relativamente conservada. Por este motivo, concluyeron que los fenotipos de la EPOC basados

únicamente en la severidad del enfisema no están bien definidos y pueden diferir de los clásicos fenotipos de “*pink puffer*” y “*blue bloater*”, soplante sonrosado y congestivo azul, respectivamente. Ambos fenotipos están basados en las características clínicas y en la sintomatología de los pacientes. Los primeros, “*pink puffer*”, presentan buen impulso respiratorio, disnea intensa, menor volumen de esputos y suelen ser delgados y marcada pérdida de masa muscular. El segundo fenotipo, “*blue bloater*”, presenta poco impulso respiratorio, disnea relativamente leve y mayor volumen de esputos; además, suelen ser obesos y presentar cianosis central.

Así mismo, Fujimoto et al (26) propusieron también una clasificación fenotípica de los pacientes en función de los hallazgos de la TC y los diferenciaron en tres tipos:

- Fenotipo A: pacientes sin o con mínimos cambios por enfisema en TC, tengan o no patología de la vía aérea en la espirometría.
- Fenotipo E: paciente con cambios por enfisema en el TC pero sin patología de la vía aérea en la espirometría.

- Fenotipo M: cambios mixtos de enfisema en TC y patología de la vía aérea.

Han et al (27) realizaron una aproximación similar y propusieron el TC como una técnica eficaz capaz de discriminar a los pacientes con enfisema con similares resultados en las pruebas espirométricas.

En este sentido, Miravittles M, Calle M y Soler-Cataluña JJ (32) realizaron una revisión de la literatura sobre la clasificación fenotípica de la EPOC. Se entiende por fenotipo aplicado a la EPOC aquellos atributos de la enfermedad que por si solos o combinados describen las diferencias entre individuos con EPOC en relación con parámetros que tienen significado clínico. En este estudio, se clasifican en tres tipos:

- Agudizador: presenta al menos dos agudizaciones de la enfermedad en el año previo.
- Mixto EPOC-asma: pacientes con obstrucción no completamente reversible al flujo aéreo asociado a reversibilidad aumentada de la obstrucción.

- Enfisema – hiperinsuflados: causado por destrucción alveolar y el que nos ocupa en nuestro estudio.

Estos fenotipos tienen interés no sólo a nivel biológico o epidemiológico, sino también sobre el pronóstico de la enfermedad y, sobre todo, a nivel terapéutico.

Existen múltiples estudios que han identificado los distintos fenotipos. Todos ellos parten de un patrón poblacional heterogéneo, con distintas metodologías y que analizan diferentes variables clínicas, pero que alcanzan similares conclusiones: si es posible diferenciar los diferentes patrones clínicos de la EPOC, los llamados fenotipos.

Respeto al fenotipo enfisema – hiperinsuflador, hay diferentes estudios que demuestran que variables clínicas como la disnea, la capacidad de realizar ejercicio (test de lo 6 metros marcha) y la hiperinsuflación pulmonar, predicen la mortalidad de forma independiente de la función pulmonar, incluso mejor que el FEV1 (33, 34 y 35). Así mismo, hay estudios que demuestran una correlación inversa entre el índice de masa corporal y el grado de enfisema evaluado por TC-AR (36).

También se ha demostrado la relación positiva existente entre el grado de enfisema en TC-AR con el índice clínico BODE (37), que la presencia de hiperinsuflación en TC-AR en pacientes fumadores con FEV1 normal se asocia a una caída más rápida de FEV1 en controles sucesivos (38) y que existe una asociación significativa entre el grado de enfisema en TC-AR con una mayor mortalidad de los pacientes EPOC, independientemente del FEV1 que tengan (39). En conclusión, todos estos datos justifican la necesidad de realizar un TC-AR en la evaluación de los pacientes EPOC con fenotipo enfisema.

Además, existe evidencia científica de la asociación entre la hiperinsuflación pulmonar de los pacientes con enfisema y la presencia de disfunción diastólica cardiaca (40, 41). R.G Barr et al (42) pusieron de manifiesto en un estudio poblacional que el grado de enfisema evaluado por TC-AR se relacionaba linealmente con la alteración del llenado de ventrículo izquierdo y la disminución del gasto cardiaco.

Por último, existen distintos estudios que demuestran que el análisis de la densidad pulmonar en TC-AR se correlaciona con alteraciones patológicas observadas en las muestras tisulares (43) y con el déficit de la función pulmonar (44, 45), lo que permitirían una estimación radiológica de la gravedad de la EPOC.

Por todos estos datos, se considera que la evaluación radiológica de la enfermedad y su correlación con las pruebas funcionales como demuestra nuestro estudio, pueden ser de gran utilidad en la práctica clínica, ya que a parte de establecer la presencia de enfisema y la severidad del mismo, permiten determinar si éste se encuentra distribuido de forma difusa o por el contrario afecta de forma preferente a unos lóbulos pulmonar o a otros. En caso de ser afectación lobar, cabe recalcar que la afectación del lóbulo superior izquierdo y del lóbulo inferior derecho muestra mayor asociación con las pruebas funcionales respiratorias, lo que permite predecir que en pacientes con afectación enfisematosa de estos lóbulos pulmonares mencionados, la alteración espirométrica sea mayor.

Además de contribuir en el diagnóstico, la segmentación volumétrica del enfisema en TC-AR tiene valor pronóstico

sobre la enfermedad y sobre la calidad de vida de los pacientes, porque ya ha quedado demostrada en nuestro estudio su asociación con la gravedad del mismo y, por tanto, como refiere la literatura consultada, su asociación con los índices clínicos que se manejan en la práctica clínica para evaluar el pronóstico y la mortalidad de los pacientes.

Se considera una limitación a nuestro estudio el tamaño muestral y el no disponer de seguimiento de un patrón de referencia histopatológico, lo cual dificulta la validación de las medidas cuantitativas obtenidas, por lo que se establece como prueba de referencia la comparación tanto con la clínica y las pruebas funcionales como con la valoración cualitativa de radiólogos experimentados.

La realización de las pruebas de imagen así como la cuantificación volumétrica del enfisema son bastante reproducibles, pero puede haber sesgos en la evaluación cualitativa de las imágenes ya que la evaluación visual del enfisema pulmonar es subjetiva y se ha demostrado la existencia de variaciones moderadas intra e interobservador que pueden sobreestimar la existencia de enfisema. Bankier et al (46), en 1999 realizaron un

estudio en el que compararon la gradación visual del enfisema pulmonar por tres radiólogos con diferentes grados de experiencia, con la volumetría obtenida en TC y con la pieza macroscópica en 62 pacientes sometidos a cirugía de reducción pulmonar a los que, previamente a la cirugía, se les realizó una TC. Demostraron una sobreestimación del enfisema en los tres lectores, independientemente del grado de experiencia que tuvieran, con respecto a la volumetría pulmonar, tomando como referencia la pieza macroscópica.

La realización de las pruebas funcionales respiratorias, sobre todo de la espirometría en la evaluación de los pacientes EPOC, es clave en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes. En general, proporcionan información objetiva, precisa, reproducible y fiable. (46). No obstante, para que así sea y no condicionen otro sesgo en la evaluación de los pacientes EPOC, es importante que la espirometría sea de calidad y, para ello, precisa de la colaboración del paciente (que en gran medida depende de la estabilidad clínica) y de las mismas condiciones de realización (mismo laboratorio y ambiente farmacológico).

CAPÍTULO SÉPTIMO: CONCLUSIONES

1. La EPOC es una enfermedad de alta prevalencia y con alta repercusión en la calidad de vida de los pacientes que la padecen, cuya patogénesis no está del todo definida. En la actualidad, la clasificación de la enfermedad en pruebas de imagen sigue siendo visual, por lo que la cuantificación volumétrica mediante TC-AR sigue sin formar parte de la práctica clínica diaria.

2. En nuestro estudio se demuestra que la segmentación de imágenes de TC-AR entre -900 UH y -1000 UH presenta una correlación estadísticamente significativa con las PFR para el porcentaje total de enfisema, el porcentaje por pulmones y por lóbulos pulmonares, sobre todo para IT y -900 UH, siendo éste el valor que mejor se correlaciona con la gravedad y la severidad. Por lo tanto, en nuestra serie, a menor valor de UH, mayor correlación con las PFR, sobre todo para el IT.

3. Además, hemos evidenciado que la cuantificación automática de enfisema mediante TC multidetector

permite mejor correlación que el FEV1 con el tipo y el grado de enfisema. Sin dejar de lado la información clínica, consideramos que las pruebas funcionales respiratorias y la cuantificación TC-AR podrían considerarse métodos complementarios de diagnóstico de cara al tratamiento del paciente, sobre todo en aquellos subsidiarios de tratamiento quirúrgico.

4. Por lóbulos pulmonares, el umbral con mayor correlación fue -900 UH, con mayor correlación por lóbulos, siendo el lóbulo superior izquierdo y el lóbulo inferior derecho los que presentaron una mayor correlación. Por lo tanto, consideramos que en pacientes con mayor afectación de lóbulo superior izquierdo o lóbulo inferior derecho, es posible predecir mayor gravedad clínica del enfisema.

5. Consideramos que implantar la cuantificación volumétrica de enfisema pulmonar a -900 UH en la práctica clínica permitiría mejor valoración del enfisema pulmonar y un mejor control evolutivo y de respuesta al tratamiento, sobre todo en aquellos pacientes en los que hayan problemas o no sea posible la realización de pruebas funcionales respiratorias de calidad.

6. Existen una correlación estadísticamente significativa entre el porcentaje total de enfisema y el grado, tipo y localización del mismo, principalmente entre -900 UH y -930 UH. Este hecho permite establecer una correlación con el grado de enfisema que nos permita no infradiagnosticar ni sobrediagnosticar a los pacientes de forma visual.

7. Los valores de las pruebas funcionales respiratorias tienen una correlación con la clínica del paciente, sobre todo con FEV1%. La correlación existente entre las pruebas funcionales respiratorias y la cuantificación volumétrica mediante TC-AR, nos permite establecer una correlación significativa con índices fisiológicos como el BODE y el grado de disnea, más significativo en paciente con EPOC moderado.

8. La evaluación radiológica y su correlación estadísticamente significativa con las pruebas funcionales respiratorias puede ser de gran utilidad en la práctica clínica diaria ya que permite obtener un diagnóstico de enfermedad, así como su severidad y distribución, evaluar

la progresión y la respuesta al tratamiento de la enfermedad, así como establecer un valor pronóstico y sobre la calidad de vida de los pacientes.

9. Consideramos limitaciones principales de nuestro estudio el tamaño muestral y que no disponemos de un patrón de referencia histopatológico.

CAPÍTULO OCTAVO: BIBLIOGRAFÍA

1.- Gómez Sáenz J.T, Quintano Jiménez J.A, Hidalgo Requena A, González Béjar M, Gérez Callejas M.J, Zangróniz Uruñuela M.R, Moreno Vilaseca A, Hernández García R. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica: morbimortalidad e impacto sanitario. Formación continuada. Actualización en Medicina de Familiar. Semergen 2014; 40 (4); 198-204. Elsevier Doyma.

2.- Atlas de la Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. EPOC. Serie enciclopedia visual de la medicina. Página 8. ThePartheon Publishing Group 2004.

3.- Patrones de mortalidad en España 2010. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2013.

4.- Grupo de trabajo de GesEPOC. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Guía española de la EPOC (GesEPOC). Arch Bronconeumol. 2012; 48 (Sup1): 2-58.

5.- Álvarez-Gutierrez F.J, Miravitlles M, Calle M, Gobartt E, López F, Martín A. Impacto de la EPOC en la vida diaria de los pacientes. Resultados del estudio multicéntrico EIME. Grupo de Estudio EIME. Arch Bronconeumol. Volumen 43, número 2. Páginas 64- 72. Febrero 2007

6.- Soler Cataluña J.J, Martínez García, M.A. Metodología e impacto clínico de los estudios de mortalidad en la EPOC. Arch Bronconeumol. 44 (Supl 2) (2008), pp, 21-28.

7.- Hansel, Trevor T. Atlas de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. The Parthenon Publishing Group. 2004).

8.- Müller NL et al. Density mask: an objective method to quantitate emphysema using computed tomography. Chest (1988) 94:782-7.

9.- Marín Trigo J.M. Principales parámetros de función pulmonar en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, España. Publicado en la Revista de Atención Primaria 2003; 32 (3): 169-76.

10.- Gayete Cara A. Monografías en Neumología. Diagnóstico por la imagen de la EPOC. Capítulo 2: Enfermedad Pulmonar Obstructiva crónica (EPOC). Aspectos radiológicos generales. Páginas 25 a 46.

11.- Bankier Alexander A. Monografías en Neumología. Diagnóstico por la imagen de la EPOC. Capítulo 4: Cuantificación del enfisema pulmonar mediante TC. Páginas 63 a 77.

12.- Lee Joseph K.T, Sagel Stuart S. et al. Edición en español de Computed body tomography with MRI correlation. Capítulo 7: Pulmón (páginas 544-546). Editorial Marban. Año 2007.

13.- Hersch CP et al. Interobserver variability in the determination of upper-lobe predominant emphysema. Chest (2007) 131:424-31.

14.- Vikgren J et al. Detection of mild emphysema by computed tomography density measurements. Acta Radiologica (2005) 46:237-45.

15.- Litmanovich D et al. CT of pulmonary emphysema – current status, challenges and future directions. *Eur Radiol* (2009) 19:537-51.

16.- Hayhurst MD et al. Diagnosis of pulmonary emphysema by computerised tomography. *Lancet* (1984) 2:320-322.

17.- Gould GA et al. CT measurements of lung density in life can quantitate distal airspace enlargement essential defining feature of human emphysema. *Am Rev Respir Dis* (1988) 137:380-392.

18.- Gevenois PA et al. Whole lung sections for computed tomographic-pathologic correlations. Modified Gough-Wentworth technique. *Invest Radiol* (1993) 28:242-246.

19.- McLean A. et al. Microscopic and macroscopic measurements of emphysema: relation to carbon monoxide gas transfer. *Thorax* (1992) 47:144-149.

20.- Gevenois PA et al. Comparison of computed density and macroscopic morphometry in pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* (1995) 152:653-657.

21.- Park KJ et al. Quantitation of emphysema with three-dimensional CT densitometry: comparison with two-dimensional analysis, visual emphysema scores, and pulmonary function test results. *Radiology* (1999) 211:541-547.

22.- Herth FJ et al. Treatment of advanced emphysema with emphysematous lung sealant (AeriSeal®). *Respiration* (2011) 82:36-45.

23.- www.networkianos.com

24.- Monsen Laila A, Gawad Ehab A.A, Ibrahiem Mohamed A. CT quantification of emphysema: Is semi-quantitative score a reliable enough method? *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine* (2014), 45, 673-678.

25.- Makita, Nasuhara, Nagai et al. Characterisation of phenotypes based on severity of emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2007;62:932–937

26.- Fujimoto K, Kitaguchi Y, Kubo K, Honda T. Clinical analysis of chronic obstructive pulmonary disease phenotypes classified using high-resolution computed tomography. *Respirology* 2006;11: 731–40.

27.- Han MK, Agusti A, Calverley PM, Celli BR, Criner G, Curtis JL, et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182(5): 598–604.

28.- Wang Z et al. Optimal threshold in CT quantification of emphysema. *Eur Radiol* (2013) 23:975-984.

29.- Xie X et al. Morphological measurements in computed tomography correlate with airflow obstruction in chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* (2012) 22:2085-2093.

30.- Heusel CP et al. Fully automatic quantitative assessment of emphysema in computed tomography: comparison with pulmonary testing and normal values. *Eur Radiol* (2009) 19:2391-2402

31.- Atsushi Nambu MD et al. Quantitative computed tomography measurements to evaluate airway disease in chronic obstructive pulmonary disease: Relationship to physiological measurements, clinical index and visual assessment of airway disease.. *European Journal of Radiology*. Volumen 85, Issue 11. November 2016. Pages 2144-2151.

32.- Miravittles M, Calle M, Soler-Cataluña JJ. Fenotipos clínicos de la EPOC. Identificación, definición e implicaciones para las guías de tratamiento. Archivos de bronconeumología. Vol 48, numero 3. Paginas 86-98 (Marzo 2012).

33.- Martínez F.J, Foster G, Curtis JL, Criner G, Weinmann G, Fishman A, *et al.* Predictors of mortality in patients with emphysema and severe airflow obstruction. Am J Respir Crit Care Med, 173 (2006), pp. 1326-1334.

34.- Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro. T Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease. Role of exercise capacity and health status. Am J Respir Crit Care Med, 167 (2003), pp. 544-549.

35.- Casanova C, Cote C, De Torres JP, Aguirre-Jaime A, Marín JM, Pinto-Plata V *et al.* Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med, 171 (2005), pp. 591-597.

36.- Mair G, Maclay J, Miller JJ, MacAllister D, Connell M, Murchison JT *et al.* Airway dimensions in COPD:

Relationship with clinical variables. *Respir Med*, 104 (2010), pp. 1683-1690.

37.- Boschetto P, Quintavalle S, Zeni E, Leprotti S, Potena A, Ballerin L *et al.* Association between markers of emphysema and more severe obstructive chronic pulmonary disease. *Thorax*, 61 (2006), pp. 1037-1042.

38.- Yuan R, Hogg JC, Paré PD, Sin DD, Wong JC, Nakano Y *et al.* Prediction of the rate of decline in FEV(1) in smokers using quantitative computed tomography. *Thorax*, 64 (2009), pp. 944-949.

39.- Haruna A, Muro S, Nakano Y, Ohara T, Hoshino Y, Ogawa E *et al.* CT scan findings of emphysema predict mortality in COPD. *Chest*, 138 (2010), pp. 635-640.

40.- Vassaux C, Torre-Bouscoulet L, Zeineldine S, Cortopassi F, Paz-Díaz H, Celli BR *et al.* Effects of hyperinflation on the oxygen pulse as a marker of cardiac performance in COPD. *Eur Respir J*, 32 (2008), pp. 1275-1282.

41.- Jörgensen K, Müller MF, Nel J, Upton RN, Houtz E, Ricksten SE. Reduced intrathoracic blood volume and left

and right ventricular dimensions in patients with severe emphysema: An MRI study. *Chest*, 131 (2007), pp. 1050-1057.

42.- Barr RG, Bluemke DA, Ahmed FS, Carr JJ, Enright PL, Hoffman EA *et al.* Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling. *N Engl J Med*, 362 (2010), pp. 217-227.

43.- Gevenois PA, De Maertelaer V, De Vuyst P, Zanen J, Yernault JC. Comparison of computed density and macroscopic morphometry in pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*, 152 (1995), pp. 653-657

44.- Knudson RJ, Standen JR, Kaltenborn WT, Knudson DE, Rehm K, Habib MP *et al.* Expiratory computed tomography for assessment of suspected pulmonary emphysema. *Chest*, 99 (1991), pp. 1357-1366.

45.- Soejima K, Yamaguchi K, Kohda E, Takeshita K, Ito Y, Mastubara H *et al.* Longitudinal follow-up study of smoking-induced lung density changes by high-resolution computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med*, 161 (2000), pp. 1264-1273.

46.- Puente Maestú L, García de Pedro J. Las pruebas funcionales respiratorias en las decisiones clínicas. Archivos de bronconeumología. Volumen 48. Numero 5. Páginas 161-169 (Mayo 2012).