



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

FACULTAD DE MEDICINA

CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN RADIOLOGÍA E IMAGEN

HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO

**Concordancia entre los resultados de TCAR
de tórax y pruebas de función ventilatoria
en pacientes con enfisema pulmonar**

TESIS DE POSGRADO

QUE PRESENTA:

DR. RODRIGO HERNÁNDEZ GARDUÑO

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:

RADIOLOGÍA E IMAGEN

ASESOR:

DRA. JULIETA RODRÍGUEZ JERKOV

Titular del Curso de Imagenología del Hospital Español



HOSPITAL ESPAÑOL

MÉXICO, D. F.

2007



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



ASESOR:

Dra. Julieta Rodríguez Jerkov

Profesor Titular del Curso de Imagenología

Hospital Español de México



SOCIEDAD DE BENEFICENCIA ESPAÑOLA, I.A.P.

HOSPITAL ESPAÑOL

CONCORDANCIA ENTRE LOS RESULTADOS DE TCAR DE TÓRAX Y
PRUEBAS DE FUNCIÓN VENTILATORIA EN PACIENTES CON ENFISEMA
PULMONAR.

Dr. Alfredo Sierra Unzueta
Jefe de Enseñanza e Investigación.

México D.F. 2007.

Agradecimiento

Mi agradecimiento es infinito para la Dra. Julieta Rodríguez Jerkov, por haberme dedicado su tiempo y paciencia, intentando transmitirme algunos de sus conocimientos, que ahora son la base de donde parto para crecer como médico radiólogo, esperando nunca defraudar sus enseñanzas tanto académicas como humanas. Gracias doctora.

Dedicatoria

Dedico este trabajo y mi titulación, especialmente a mis padres Alfonso Hernández Berumen y Emma Garduño Contreras, así como a mi hermano Alfonso, de los que he recibido apoyo, cariño y fe incondicional, y que de no haber sido por ellos probablemente no habría tenido estos logros. También, les dedico la culminación de esta etapa a todos mis maestros y familiares que contribuyeron en mi formación y me apoyaron en tan diversas formas. Finalmente, y de manera muy especial, le dedico mi esfuerzo a Gabriel Pallares y al resto de mis amigos por estar siempre presentes.

INTRODUCCIÓN

De acuerdo a la definición de la American Thoracic Society, el enfisema es una enfermedad pulmonar caracterizada por agrandamiento permanentemente anormal de los espacios aéreos distales al bronquiolo terminal, acompañado por destrucción de sus paredes, sin fibrosis evidente. El enfisema se clasifica de acuerdo a su distribución anatómica dentro del lobulillo en: 1) centroacinar, acinar proximal o centro lobulillar, 2) panacinar o panlobulillar, 3) paraseptal o acinar distal y 4) irregular. Entre ellos sólo los dos primeros causan obstrucción clínicamente significativa del flujo de aire.

La tomografía computada de alta resolución (TCAR) permite observar los cambios estructurales que ocurren en el pulmón con enfisema, los cuales se caracterizan por la presencia de áreas de atenuación anormalmente baja. Sin embargo, el diagnóstico de enfisema pulmonar se realiza principalmente a través de pruebas de función ventilatoria y los estudios de imagen aportan información sugestiva de la enfermedad y su extensión. La finalidad de este estudio es conocer la utilidad de la TCAR en el diagnóstico de enfisema pulmonar y su capacidad para determinar la extensión del proceso, correlacionada con el cuadro clínico y los resultados de las pruebas de función respiratoria.

La espirometría es la forma real para realizar el diagnóstico de EPOC, sin embargo tiene una utilidad limitada durante un episodio agudo de la enfermedad. Un diagnóstico de EPOC requiere la presencia de obstrucción espiratoria, que se define como un bajo volumen espiratorio forzado en el primer segundo sobre el rango de la capacidad vital forzada $FEV_1 / (<0.7)$. La FEV_1 define la severidad de la obstrucción del flujo espiratorio. La clasificación del EPOC por espirometría según la World Health Organization Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) la divide en, 0: de riesgo, I: leve II: moderado III: severo, en relación a los resultados de espirometría y de la presentación clínica.

MARCO TEÓRICO

El enfisema pulmonar forma parte de las enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC), junto con la bronquitis crónica, la diferencia entre ellas es la fisiopatología y la lesión estructural desencadenada. Aunque las relaciones entre las manifestaciones clínicas, las alteraciones fisiológicas y los cambios morfológicos se han estudiado con asiduidad durante muchos años, todavía no se dispone de criterios clínicos uniformes.

Muchos pacientes presentan manifestaciones superpuestas de daño a nivel acinar (enfisema) y bronquial (bronquitis) casi con toda seguridad, debido a que un desencadenante extrínseco como el humo de los cigarrillos es común para ambos procesos. La mayoría de los pacientes con EPOC tienen antecedente de tabaquismo intenso y prolongado, alrededor del 10% de los pacientes no son fumadores. Esta enfermedad ha experimentado un aumento espectacular durante las últimas décadas, y ahora ocupa en Estados Unidos el cuarto lugar como causa de morbilidad y mortalidad.

Definición y clasificación del enfisema

Según la definición de la American Thoracic Society el enfisema es un estado del pulmón caracterizado por aumento anormal y permanente de los espacios aéreos distales a los bronquiolos terminales, acompañado por la destrucción de sus paredes, sin fibrosis evidente (1). En contraste, el agrandamiento de los espacios aéreos, no acompañados de destrucción parietal, se conoce como hiperinsuflación, por ejemplo la distensión de los espacios aéreos que ocurre en el pulmón restante después de la neumonectomía unilateral.

Tipos de enfisema: el enfisema se clasifica de acuerdo con su distribución anatómica dentro del lobulillo. Existen cuatro tipos principales, los nombres que se aplican a estos diferentes subtipos difieren según los distintos investigadores, por lo común se denominan: 1) centroacinar (acinar proximal o centro lobulillar), 2) panacinar (panlobulillar), 3) paraseptal (acinar distal) y 4) irregular (2). Entre ellos, sólo los dos primeros causan obstrucción del flujo de aire clínicamente significativa. El enfisema centroacinar es el más común y representa más del 95% de los casos. El tratamiento no se basa en el diagnóstico anatómico preciso, que sin embargo, proporciona indicios importantes sobre la patogenia.

Enfisema centroacinar-centrolobulillar (Fig.1): la característica distintiva de este tipo de enfisema es la afectación de las partes centrales o proximales de los acinos formadas por los bronquiolos respiratorios, mientras que los alvéolos distales están conservados (2), así que, existen espacios aéreos enfisematosos y normales dentro del mismo acino y el mismo lobulillo. Las lesiones son más comunes y usualmente más intensas en los lóbulos superiores, sobre todo en los segmentos apicales, es común la inflamación alrededor de los bronquios y los bronquiolos. En el enfisema centroacinar severo se puede afectar el acino distal y la diferenciación respecto al enfisema panacinar, es entonces difícil. El enfisema centroacinar predomina en grandes fumadores, muchas veces en asociación con bronquitis crónica.

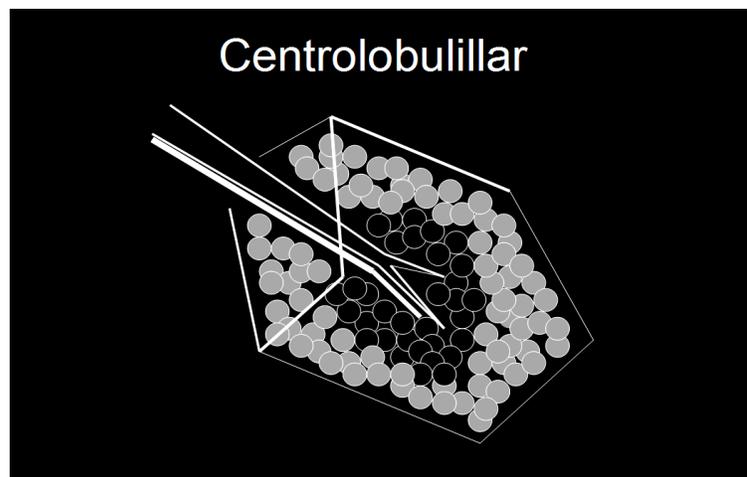


Figura 1. Área de destrucción de distribución centrolobulillar representada por las esferas negras dentro del lobulillo las esferas grises representan la porción sana.

Enfisema panacinar-panlobulillar (Fig.2): en este tipo de enfisema los acinos están uniformemente agrandados, desde el nivel del bronquiolo respiratorio hasta el extremo ciego de los alvéolos terminales (2). El prefijo "pan" se refiere al acino completo, pero no a todo el pulmón. En contraste con el enfisema centroacinar el enfisema panacinar tiende a ocurrir con más frecuencia en las zonas inferiores y en los márgenes anteriores del pulmón. Este tipo de enfisema se asocia con déficit de alfa1-antitripsina.

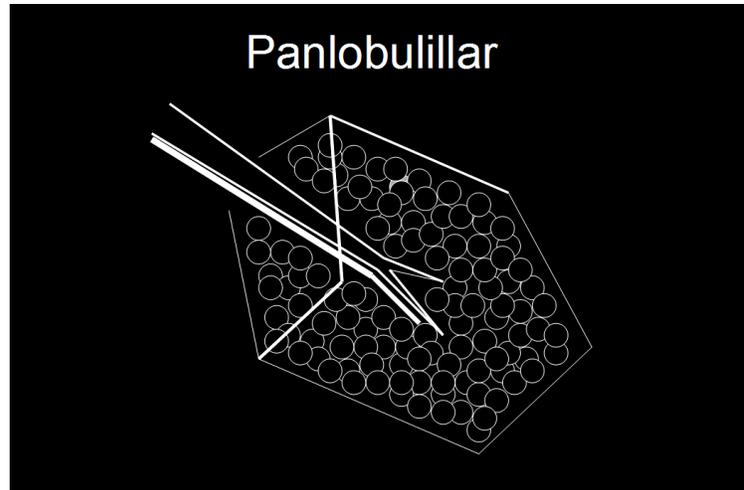


Figura 2. Destrucción completa del lobulillo representado por las esferas negras.

Enfisema acinar distal-paraseptal (Fig. 3): en este tipo de enfisema la porción proximal del acino es normal y la afección predominante es en la porción distal. El enfisema resulta más notable junto a la pleura, a lo largo de los septos de tejido conectivo lobulillares y en los márgenes de los lobulillos, también aparece junto a zonas de fibrosis, cicatrización o atelectasia y suele ser más intenso en la mitad superior de los pulmones. Son característicos los múltiples espacios aéreos agrandados continuos, con diámetro desde menos de 0.5 cm hasta más de 2.0 cm, que a veces forman estructuras de aspecto quístico. Es probable que este tipo de enfisema sea el responsable de muchos casos de neumotórax espontáneo en adultos jóvenes (2).

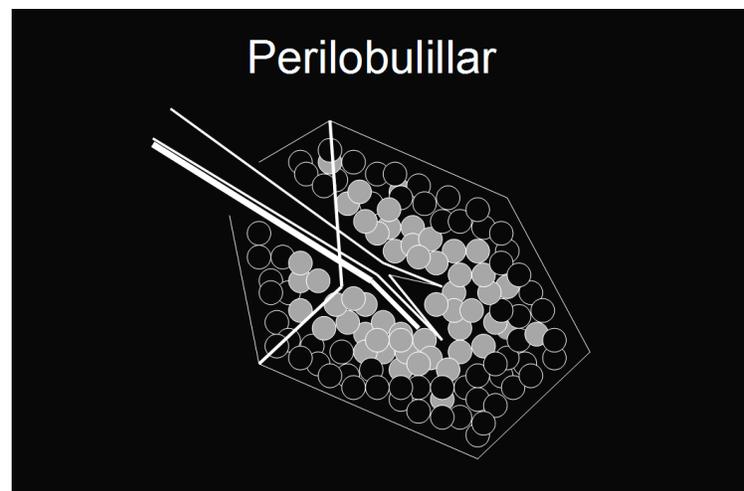


Figura 3. Destrucción de distribución perilobulillar representado por las esferas negras dentro del lobulillo pulmonar, las esferas grises representan la porción sana.

Patogenia

El enfisema se caracteriza por inflamación crónica leve de las vías respiratorias, el parénquima y los vasos pulmonares. Los macrófagos, los linfocitos T CD8+ y los neutrófilos están aumentados en varias partes del pulmón. Las células inflamatorias activadas liberan una variedad de mediadores, entre ellos leucotrieno B4, IL-8, TNF, capaces de dañar las estructuras pulmonares o perpetuar la inflamación neutrófila. Aunque los detalles de la génesis de las dos formas más frecuentes de enfisema (centroacinar y panacinar) no son claras, la hipótesis más plausible para explicar la destrucción de las paredes alveolares es el mecanismo proteasa-antiproteasa, complementado y potenciado por el desequilibrio entre factores oxidantes y antioxidantes.

La teoría de la proteasa-antiproteasa (2, 3, 4, 5 y 6) mantiene que la destrucción de las paredes alveolares se debe a un desequilibrio entre proteasas (sobre todo, elastasa) y antiproteasa en el pulmón. Se basa en dos observaciones importantes, una clínica y otra experimental, la primera se refiere a que los pacientes homocigotos con déficit genético del inhibidor de la proteasa alfa1-antitripsina (AT), exhiben una tendencia marcada al desarrollo de enfisema pulmonar, potenciada por el tabaquismo. La alfa1-AT sintetizada en el hígado y presente en el suero, los líquidos tisulares y los macrófagos es un inhibidor importante de las proteasas segregadas por los neutrófilos durante la inflamación. El fenotipo alfa1-AT normal llamado PiMM, está presente en el 90% de la población, entre los fenotipos asociados con deficiencia de alfa1-AT el PiZZ es el más común y más del 80% de los individuos con este fenotipo desarrollan enfisema sintomático a una edad más temprana y con mayor gravedad que el de los fumadores. La segunda observación que proporciona soporte a la hipótesis proteasa-antiproteasa es de carácter experimental e indica que la instilación intratraqueal de la enzima proteolítica papaína, que degrada la elastina, causa enfisema en los animales de experimentación (3 y 5).

La principal actividad antielastasa en suero y tejido intersticial corresponde a la alfa1-AT y la principal actividad elastasa celular procede de los neutrófilos. La elastasa de los neutrófilos es capaz de digerir el pulmón humano y esta digestión puede ser inhibida por la alfa 1-AT, así pues, se postula la secuencia siguiente para explicar el efecto de la deficiencia de alfa1-AT en el pulmón: los neutrófilos son secuestrados normalmente en el pulmón (más en las zonas inferiores que en las superiores) y algunos de ellos llegan al espacio alveolar, cualquier estímulo que aumente el número de leucocitos (neutrófilos y macrófagos) en el pulmón, o la liberación de

sus gránulos con elastasa, aumentará la actividad elastolítica. Los neutrófilos estimulados también liberan radicales de oxígeno libres que inhiben la actividad alfa 1-AT. Con niveles bajos de alfa 1-AT en suero los procesos de destrucción tisular elástica no se controlan, lo que conduce al desarrollo de enfisema, así pues, el enfisema se debería al efecto destructor de la alta actividad de la proteasa en sujetos con actividad antiproteasa escasa. En los pacientes con deficiencia de alfa 1-AT se acepta el papel primario de los neutrófilos, pero en el enfisema relacionado con el tabaco, juegan un papel tanto las proteasas de los neutrófilos como los macrófagos y las células T CD8+ acumuladas también pueden participar causando la apoptosis de las células epiteliales alveolares o reclutando macrófagos (3, 4 y 5).

La hipótesis proteasa-antiproteasa también explica el efecto nocivo del humo del cigarrillo, debido a que en los fumadores aumenta la disponibilidad de elastasa y disminuye la actividad antielastasa. Los neutrófilos y los macrófagos se acumulan en los alvéolos de los fumadores. El mecanismo de inflamación no está claro por completo, pero posiblemente participen las propiedades quimioatrayentes directas de la nicotina, así como los efectos de especies reactivas de oxígeno contenidas en el humo. Los neutrófilos acumulados son activados y liberan sus gránulos, ricos en una variedad de proteasas celulares (elastasa neutrófila, proteínas 3 y catepsina G), con el consiguiente daño tisular. El fumar también potencia la actividad elastasa en los macrófagos, esta elastasa no es inhibida por la alfa 1-AT y de hecho puede digerir de modo proteolítico esta antiproteasa. Ahora existen más pruebas de que además de la elastasa, las metaloproteínas de matriz derivadas de los macrófagos y los neutrófilos, tienen un papel en la destrucción tisular (3, 4, 5 y 6).

El tabaco también juega un papel fundamental en la perpetuación del desequilibrio oxidante-antioxidante en la patogenia del enfisema. En condiciones normales el pulmón contiene un complemento de antioxidantes saludables que mantienen al mínimo el daño oxidativo, el humo del tabaco contiene abundantes especies de oxígeno reactivas (radicales libres), que agotan los mecanismos antioxidantes y causan así el daño tisular. Los neutrófilos activados también aumentan el conjunto de especies de oxígeno reactivas en los alvéolos. Una consecuencia secundaria de la lesión oxidativa es la inactivación de las antiproteasas nativas, lo que conduce a una deficiencia "funcional" de alfa 1-AT, incluso en pacientes sin deficiencia real de la enzima (3, 4, 5 y 6).

En resumen, es probable que la impactación de partículas de humo principalmente en la bifurcación de los bronquiolos respiratorios, conduzca al influjo de neutrófilos y macrófagos que segregan proteasa. El aumento de la actividad de las proteasas en la región centroacinar, junto con el daño oxidativo causado por el tabaco causan el enfisema de patrón centroacinar observado en los fumadores. El catabolismo tisular es potenciado por la inactivación de antiproteasa protectora por las especies de oxígeno reactivas presentes en el humo de los cigarrillos. Este esquema explica también la influencia aditiva del tabaco y la deficiencia de alfa 1-AT en la inducción de enfermedad obstructiva de las vías aéreas (2, 4, 5 y 6).

En contraste con el enfisema centroacinar, se ha postulado que el enfisema de tipo panacinar de los individuos con deficiencia de alfa 1-AT refleja la falta completa de antiproteasa en el acino y la susceptibilidad a la proteólisis crónica de bajo nivel, procedente de los neutrófilos que pasan por la circulación pulmonar. La distribución del enfisema panacinar, localizada predominante en las porciones inferiores de los pulmones (donde son mayores la perfusión y el número de neutrófilos) también está de acuerdo con este concepto. Por último, algunos autores creen que la distribución del enfisema centroacinar en los lóbulos superiores refleja además una falta relativa de suministro sérico de alfa 1-AT a esta región menos profundada (3, 4, 5 y 6).

Enfisema buloso: el término se refiere a cualquier forma de enfisema que produzca grandes vesículas o bulas (espacios de más de 1 cm de diámetro cuando están distendidos). Representa la acentuación localizada de una de las cuatro formas de enfisema y su localización más frecuente es subpleural y cerca del ápex, a veces en relación con antiguas cicatrices tuberculosas. En ocasiones la rotura de las bulas puede dar lugar a neumotórax.

MORFOLOGÍA

El enfisema panacinar, una vez bien desarrollado, produce pulmones voluminosos, que con frecuencia se superponen al corazón. Las características macroscópicas del enfisema centroacinar son menos impresionantes, los pulmones pueden no aparecer particularmente claros ni voluminosos, a menos que la enfermedad esté avanzada, en general los dos tercios superiores de los pulmones se afectan con más intensidad. Las grandes bulas apicales son más características del enfisema irregular secundario a cicatrización y del enfisema acinar distal. Se pueden ver con facilidad alvéolos grandes en la superficie de corte del pulmón insuflado y fijado con formol.

Al microscopio se observan alvéolos anormalmente grandes separados por tabiques finos sólo con fibrosis focal centroacinar, las conexiones de los alvéolos con la pared externa de las vías aéreas pequeñas está perdida, los poros de Kohn son tan grandes que los septos parecen flotar o sobresalir en los espacios alveolares con un extremo romo. Al progresar la enfermedad se observan espacios aéreos anormales aún mayores y posiblemente, vesículas o bulas. Muchas veces los bronquiolos respiratorios y la vascularización del pulmón están deformados y comprimidos por la distorsión enfisematosa de los espacios aéreos, y como ya se ha dicho, es común la coexistencia de bronquitis crónica o bronquiolitis.

HALLAZGOS RADIOLÓGICOS

El diagnóstico radiológico del enfisema pulmonar es controvertido, a pesar de lo cual numerosas bibliografías toman como referencia para establecerlo a la teleradiografía de tórax (7). Las primeras descripciones del enfisema fueron hechas por Laënnec en 1819 (8). A menudo se maneja la enfermedad pulmonar obstructiva crónica como sinónimo de enfisema, siendo más bien que la primera corresponde con un término clínico y no radiológico, ya que se puede encontrar enfisema sin EPOC o EPOC sin enfisema (8).

Las anomalías radiológicas en los pacientes con enfisema reflejan generalmente un aumento del volumen pulmonar, destrucción de la arquitectura pulmonar normal con disminución de la vascularidad y formación de bulas o ambas (7). Cuando se utilizan ambos hallazgos como criterios para el diagnóstico, la sensibilidad de la radiografía de tórax puede alcanzar hasta el 80% (4), aunque la probabilidad de un diagnóstico positivo depende de la severidad de la enfermedad. Cuando tan sólo se emplean los hallazgos de destrucción pulmonar para el diagnóstico la sensibilidad de la radiografía de tórax es de tan sólo el 40%. En realidad la presencia de bulas en la radiografía de tórax es el único signo específico de enfisema, pero este hallazgo es infrecuente y puede no reflejar la extensión de la enfermedad.

El aumento del volumen pulmonar o hiperinflación aunque puede ser un dato importante en el establecimiento del diagnóstico de enfisema en la radiografía de tórax, es un signo indirecto de la enfermedad y no es específico, ya que puede estar presente en pacientes con otras formas de enfermedad pulmonar obstructiva, o bien estar ausente en algunos pacientes con enfisema. Existen algunos datos radiológicos que se han propuesto para establecer el diagnóstico de hiperinflación en las radiografías de tórax, éstos incluyen: 1) longitud del pulmón de 30 cm o

más, medida desde la cúpula del hemidiafragma derecho al tubérculo de la primera costilla (7), 2) aplanamiento del hemidiafragma derecho en la proyección lateral, con una altura menor a 2.7 cm, medida desde el ángulo costofrénico anterior al posterior (8), 3) aplanamiento del hemidiafragma derecho con el punto más alto de la cúpula a menos de 1.5 cm por encima de una línea perpendicular trazada entre el ángulo costofrénico lateralmente y el ángulo vertebrofrénico medialmente (8), 4) aumento del espacio aéreo retroesternal de más de 2.5 cm o 4.4 cm a 3 cm por debajo de la unión manubrio-esternal (8) (10) (7), y 5) localización del hemidiafragma derecho por debajo de la terminación anterior de la séptima costilla. Cuando hay ocupación del espacio aéreo adyacente el enfisema puede verse como áreas radiolucientes dentro de la opacidad (3). La disminución o ausencia de vascularidad como dato de enfisema propuesto por Thurlbeck y Simmon resulta ser muy inespecífico (8,7).

TOMOGRAFÍA COMPUTADA

En 1982 Goddard hizo el primer reporte de la utilidad de la tomografía en el diagnóstico de enfisema (11,8).

Hallazgos en la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR): el enfisema se caracteriza por la presencia de áreas con una atenuación anormalmente baja (8, 10, 12, 2), que contrastan fácilmente con el parénquima pulmonar normal que las rodea si se utilizan ventanas lo suficientemente bajas (-600 UH). En la mayoría de los casos, las áreas focales de enfisema pueden ser fácilmente distinguidas de los quistes pulmonares, estas áreas carecen de pared definida. El aumento de volumen pulmonar también puede ser visto en la TC en pacientes con EPOC y enfisema, su identificación generalmente se asocia con la observación directa de la destrucción pulmonar característica de los diversos tipos de enfisema.

Enfisema centrolobulillar: el enfisema centrolobulillar de grado leve a moderado se caracteriza en TCAR por la presencia de múltiples áreas redondas de atenuación anormalmente baja, de varios milímetros de diámetro, distribuidas por todo el pulmón (Fig. 4), pero con predominio en los lóbulos superiores (2), estas áreas aparecen agrupadas cerca del centro de los lóbulos pulmonares secundarios, rodeando las ramas arteriales centrolobulillares. Aunque la localización centrolobulillar de estas transparencias puede no ser reconocida siempre en TCAR, la presencia de múltiples áreas pequeñas de baja densidad dispersas en el pulmón hacen el diagnóstico de enfisema centrolobulillar (10). Ocasionalmente se pueden identificar paredes

muy finas delimitando estas áreas, probablemente relacionadas con fibrosis circundante, cuya asociación con enfisema ya ha sido demostrada. Representan desde el punto de vista anatomopatológico zonas de destrucción pulmonar centrolobulillar o centroacinar (2). En los casos más severos de enfisema centrolobulillar, las áreas de destrucción pueden confluir, cuando esto ocurre, su distribución centrolobulillar característica no puede reconocerse, este hecho se ha descrito como enfisema centrolobulillar confluyente (13), su apariencia es similar a la del enfisema panlobulillar, siendo de poca trascendencia clínica el hecho de establecer una distinción entre ellos.



Figura 4. TCAR con ventana pulmonar a nivel del cayado aórtico en la cual se identifican áreas con una atenuación anormalmente baja de localización centroacinar, en relación a enfisema pulmonar.

Enfisema panlobulillar: el enfisema panlobulillar se caracteriza por una destrucción uniforme del lóbulo pulmonar dando lugar a áreas dispersas de atenuación anormalmente baja. Algunos autores (Thurlbeck) describen esta entidad como una “simplificación difusa de la estructura del pulmón” con una pérdida progresiva de tejido hasta quedar poco de él excepto por el almacén de vasos, bronquios y septos. El pulmón afectado aparece anormalmente radiotransparente. Los vasos pulmonares son de menor tamaño y más escaso. En contraste con el enfisema centrolobulillar, en el enfisema panlobulillar la afectación es casi siempre generalizada o de predominio en los lóbulos inferiores.

A pesar de que puede conducir a una destrucción extensa del parénquima pulmonar, las áreas radiotransparentes focales con apariencia de enfisema centrolobulillar son relativamente poco frecuentes, aunque pueden ser detectadas en las zonas pulmonares menos afectadas. Las bulas son poco frecuentes. La progresión del enfisema panlobulillar asociado con la deficiencia de alfa1-antitripsina puede ser valorada mediante TAC AR utilizando medidas densitométricas de la atenuación pulmonar, lo cual ha demostrado tener más sensibilidad que las PFV (14).

Enfisema paraseptal: el enfisema paraseptal se caracteriza por la afección de la zona distal del lóbulo secundario y es por lo tanto más obvio en una localización subpleural (Fig. 5). Las áreas de enfisema paraseptal subpleural tienen con frecuencia paredes visibles, pero muy finas; que se corresponden con los septos interlobulillares. Al igual que el enfisema centrolobulillar puede estar presente cierto grado de fibrosis. Incluso el enfisema paraseptal leve es fácilmente detectado mediante la TCAR.

Las áreas de enfisema paraseptal, cuando son mayores de 1 cm de diámetro, se denominan con mayor propiedad bulas, éstas pueden tener una pared delgada de 1 mm. de espesor. Las bulas subpleurales frecuentemente son consideradas una manifestación del enfisema paraseptal, aunque pueden aparecer en todos los tipos de enfisema o como un fenómeno aislado. También se ha demostrado con TAC AR que el enfisema puede estar presente en la mayoría de los pacientes no fumadores con neumotórax espontáneo. Este enfisema se encuentra localizado predominantemente en la periferia de la parte superior de los pulmones y es compatible con enfisema paraseptal.

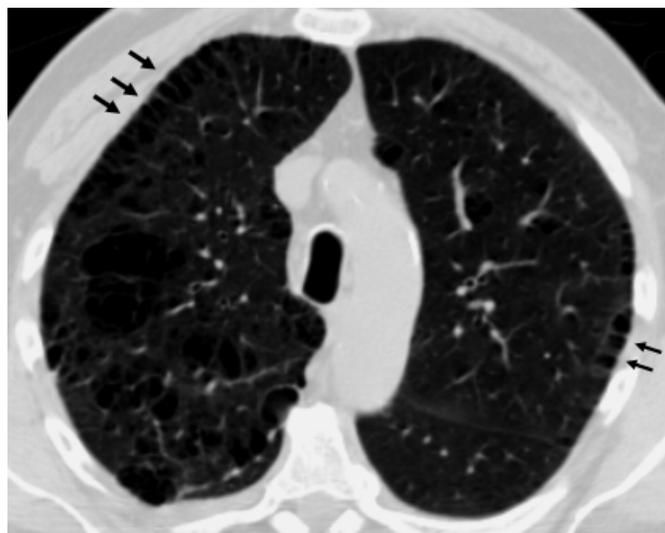


Figura 5. TCAR de tórax con ventana pulmonar en la cual se identifican áreas de baja atenuación en relación al parénquima sano, algunas de localización subpleural (flecha negra).

Enfisema buloso: el término no representa una entidad anatomopatológica específica sino que se refiere a la presencia de enfisema asociado con bulas de gran tamaño (Fig. 6). Se observa generalmente en pacientes con enfisema centrolobular, enfisema paraseptal, o ambos. También se conoce como síndrome del pulmón evanescente, enfermedad bulosa tipo I, o enfermedad bulosa primaria del pulmón. Habitualmente aparece en varones jóvenes. Arbitrariamente se diagnóstica como enfisema buloso gigante si las bulas ocupan por lo menos una tercera parte de un hemitórax.



Figura 6. TCAR de tórax con ventana pulmonar en donde se identifican áreas con una atenuación anormalmente baja formando bulas con paredes finas en relación con enfisema buloso.

CUANTIFICACIÓN DEL ENFISEMA POR IMAGEN

A lo largo del tiempo se ha tratado de desarrollar un método objetivo para la cuantificación del enfisema por tomografía computada, basado en las unidades de densidad del aire menores a las del parénquima pulmonar. Hayhurst encontró que en las zonas afectadas del pulmón de los pacientes con enfisema los rangos de densidad iban de -900 a -1000 UH (17, 2 y 23). Müller demostró la extensión del enfisema con una buena correlación con los grados de patología, siguiendo una técnica basada en un software que marcaba las unidades Hounsfield del pulmón (15). Con esta misma técnica se logró una buena correlación con los valores obtenidos en los índices de función pulmonar (16). Sin embargo a pesar de estos trabajos exitosos se han encontrado discrepancias y se han reportado un gran número de falsos positivos y otros

estudios que subestiman los hallazgos (24), por lo que los intentos de cuantificar el enfisema no están concluidos.

Entre otro de los métodos de cuantificación del enfisema se encuentra el de Knudson (18), el cual se realiza mediante cortes finos del pulmón en espiración forzada para evitar los falsos positivos secundarios a niveles bajos de atenuación por hiperinsuflación. Esto ha logrado reducir los falsos positivos y separar con mayor eficiencia el enfisema de la bronquitis crónica y el asma, sin embargo aún no se cuenta con un método que cuantifique adecuadamente el enfisema.

Otro método es el de la uniformidad total adaptado por Wisser y col. [19 y 25]: en él se estima la destrucción enfisematosa de todo el pulmón marcando tres niveles anatómicos, el borde superior del callado aórtico, 2 cm por debajo de la carina y 2 cm por arriba del domo diafragmático, en cada nivel se divide el pulmón en dos regiones con una línea horizontal (Fig. 7), obteniendo 12 segmentos con por lo menos el 30% del área pulmonar en cada uno, se gradúa con escala del 0 al 4: grado 0: pulmón normal, grado I (leve): con 25% de lesión, grado II (moderado): del 25 al 50% de lesión; grado III (marcado-grave): más del 50% de lesión y grado IV (severo-muy grave): sin pulmón normal (20 y 26). La diferencia entre la media de los 3 grados más altos, menos la media de los 3 grados más bajos se toma como resultado final (0 homogéneo, 4 marcadamente heterogéneo).

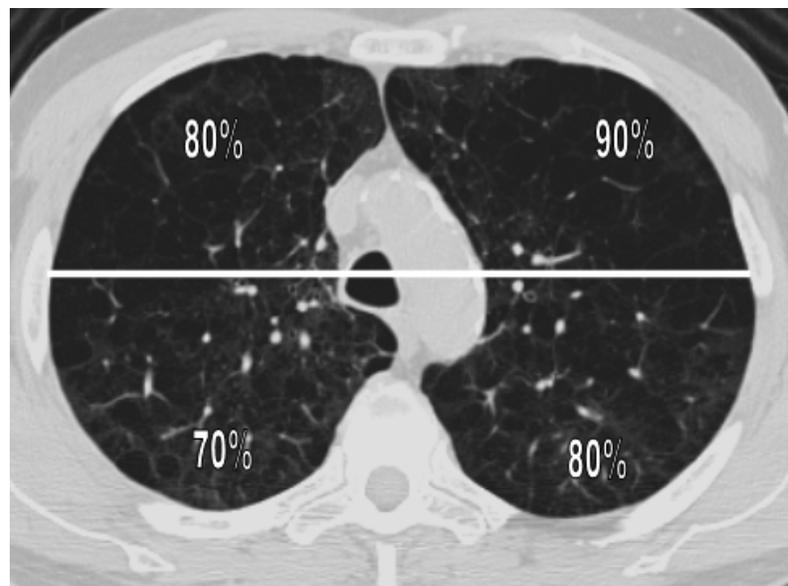


Figura 7: Método de la uniformidad total, en donde se divide el tórax en cuatro cuadrantes y se determina el porcentaje de afección.

El método de la heterogeneidad del anillo central de Nakano y col. [21 y 27]) determina la diferencia en la distribución del enfisema entre central y periférico, se trazan las mismas líneas que en la técnica anterior, y además otra semicircular dividiendo el pulmón en periférico y central multiplicando el radio del pulmón por 0.7 para asegurar que cada espacio sea del 50% (Fig. 8). Este método ha mostrado mejor correlación con las pruebas de función ventilatoria que el resto.

Distribución craneocaudal: Evalúa la predilección de distribución entre los lóbulos superiores y los inferiores, tomando como referencia la carina. Se clasifica en 5 categorías: 1) daño evidentemente mayor en la región cefálica, 2) daño discretamente mayor en la región cefálica, 3) daño igual en ambas zonas, 4) daño discretamente mayor en segmentos inferiores y 5) daño evidentemente mayor en la zona caudal (valoración de la severidad JJM).

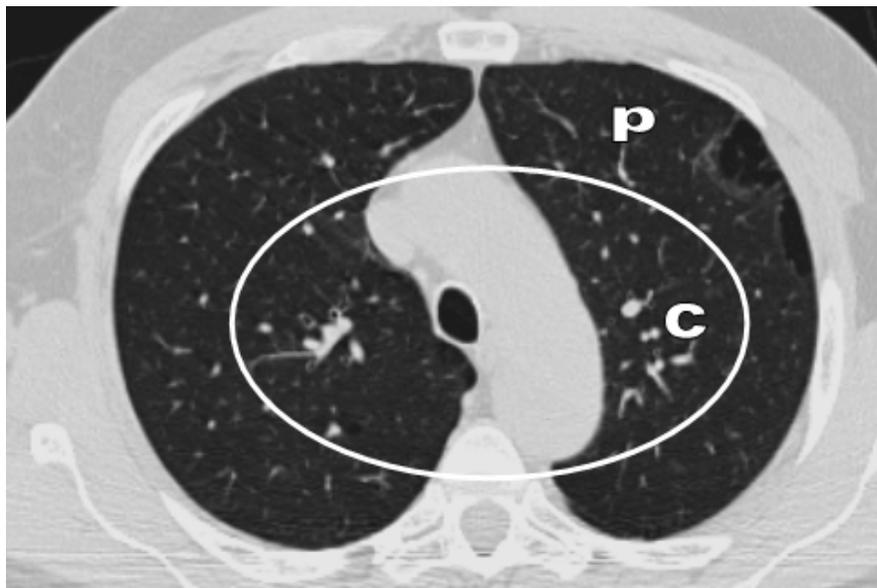


Figura 8. Método de la heterogeneidad del anillo central de Nakano, en donde se divide el pulmón en una región central (c) y una periférica (p).

Otros métodos que cuantifican el enfisema pulmonar incluyen el análisis de la tomografía computada con emisión de fotón único en tercera dimensión, que también requiere de más investigación (22, 28 y 29). Otro método en estudio es mediante resonancia magnética en donde parece que se puede cuantificar el enfisema en estadios tempranos con protocolos de coeficiente de difusión aparente con helio con una buena correlación con los estudios de función pulmonar (23).

ESPIROMETRÍA

La espirometría, estudio introducido por Hutchinson en 1846, ha contribuido en forma muy importante al conocimiento de la función pulmonar normal y sus alteraciones (7, 8 y 30). La espirometría es la única forma real para efectuar el diagnóstico de EPOC, sin embargo tiene una utilidad limitada durante un episodio agudo de la enfermedad. Un diagnóstico de EPOC requiere la presencia de obstrucción espiratoria, que se define como un bajo volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) sobre el rango de la capacidad vital forzada (CVF) $FEV1/ CVF < 0.7$. El FEV1 define la severidad de la obstrucción del flujo espiratorio, se ocupa rutinariamente para evaluar el curso clínico y la respuesta al tratamiento y es un predictor importante del pronóstico y la mortalidad en pacientes con EPOC. Cuando el FEV1 cae a menos de 1L, la supervivencia a 5 años es de aproximadamente el 50% (3, 9 y 31).

La clasificación de la severidad del EPOC por espirometría según la World Health Organization Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) está dividida de la siguiente manera:

0: Sin riesgo	Espirometría normal Síntomas crónicos (tos, esputo)
I: Riesgo Leve	$FEV1/ FEV < 70\%$ $FEV1 \geq 80\%$ del esperado Con o sin síntomas crónicos
II: Riesgo Moderado	$FEV1 / FEV < 70\%$ $30\% < FEV1 \leq 80\%$ del esperado (IIA: $50\% < FEV1 < 80\%$ del esperado) (IIB: $30\% < FEV1 < 50\%$ del esperado) Con o sin síntomas crónicos (tos, esputo, disnea)
III: Riesgo Severo	$FEV1 / FEV < 70\%$ $FEV1 < 30\%$ del esperado o la presencia de falla respiratoria o signos clínicos de falla cardiaca derecha.

FEV volumen espiratorio forzado en 1 seg.

FVC capacidad vital forzada.

Gold Global initiative for chronic obstructive lung disease.

Falla respiratoria: $PaO_2 \leq 8.0$ kPa (60 mm Hg) con o sin $PaCO_2 \geq 6.7$ kPa (50 mm Hg) a nivel del mar.

Para fines de esta investigación se ocupó una clasificación modificada que cuenta con cuatro categorías de severidad en donde se toma en cuenta la FVC, FEV1 y la relación FVC/FEV1 expresados en porcentaje del valor de referencia, ésta se divide como se muestra en la tabla a continuación:

ÍNDICE DE GRAVEDAD	FVC, FEV1 O ambos, expresados como % del valor de referencia
Ligera (Leve)	Hasta el 65%
Moderada	64% - 50%
Grave	49% - 35%
Muy Grave	Menor del 35%

Justificación

El enfisema pulmonar es una causa frecuente de consulta y hospitalización en los enfermos fumadores que acuden al Hospital Español de México. Por lo mismo, consideramos que es importante conocer las características radiológicas de esta enfermedad e indagar y si es posible determinar su severidad y su pronóstico, basados en esas alteraciones morfológicas.

La concordancia entre los cambios encontrados en la TCAR de tórax y las pruebas de función ventilatoria permitirían realizar una mejor valoración del enfermo, desde el punto de vista funcional y anatómico.

Objetivo general

Conocer el grado de concordancia entre las PFV y la TCAR de tórax en el Dx de enfisema pulmonar.

Hipótesis

Los cambios de la TCAR de tórax tienen concordancia diagnóstica con las pruebas de función ventilatoria en los pacientes con enfisema pulmonar y permiten evaluar la severidad de la enfermedad.

Material y Métodos

Diseño del estudio:

Descriptivo transversal observacional retrospectivo.

Población de Estudio:

Pacientes con diagnóstico de enfisema pulmonar, atendidos en el Hospital Español de México en un período comprendido de Enero del 2003 a Enero del 2007.

Criterios de inclusión:

Pacientes masculinos y femeninos mayores de 18 años.

Pacientes que cuenten con TCAR de tórax.

Pacientes que cuenten con PFV.

Criterios de exclusión:

Estudios de mala calidad.

Pacientes con otra patología pulmonar que impida una adecuada cuantificación del enfisema por cualquiera de los dos métodos.

Tamaño de muestra:

El tamaño de la muestra se realizará en función a los pacientes que cumplan los criterios de inclusión con un mínimo de 25 pacientes.

Metodología

Se recopilaron en forma retrospectiva un total de 33 expedientes y estudios de pacientes tratados en el Hospital Español de México, de Enero de 2003 a Enero de 2007, los cuales contaban con estudios de tomografía computada de alta resolución (TCAR) de tórax y pruebas de función ventilatoria (PFV), con el diagnóstico de enfisema pulmonar y/o enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Se obtuvo información clínica de los pacientes incluyendo hábito tabáquico, índice tabáquico, exposición a humo y sintomatología pulmonar. El índice de severidad en TCAR se evaluó inicialmente siguiendo el método de la uniformidad total (adaptado por Wisser y col.), valorando el porcentaje de destrucción en grados: grado 0, pulmón normal; grado I (leve): con 25% de lesión; grado II (moderado): del 25 al 50% de lesión; grado III (grave): más del 50% de lesión; grado IV (muy grave): sin pulmón normal. Para fines de esta investigación se realizó también una modificación de las categorías mas avanzadas agrupando los casos graves y muy graves (con mas del 50% de lesión pulmonar) en una misma categoría de “severos”. Posteriormente, se clasificó el grado de severidad del EPOC con las PFV siguiendo la clasificación de GOLD (leve, moderado y severo), además de una clasificación modificada con cuatro grados de severidad (descrita en el marco teórico), con la intención de empatar los cuatro grados de severidad de la evaluación tomográfica (según Wisser y col.). Finalmente, en los casos en que se encontró franca discrepancia entre los resultados obtenidos con estos dos métodos de evaluación, se realizó una segunda valoración de los estudios de TCAR siguiendo el método de la heterogeneidad de Nakano (división del pulmón en zona central y periférica), se compararon los resultados obtenidos con los resultados de las PFV y con los resultados obtenidos en el primer análisis. Se sacaron conclusiones.

Criterios técnicos de la TCAR

Se utilizó tomógrafo Philips multicorte M8000.

Cortes en inspiración profunda, de 1- 2mm de espesor e incremento de 15 – 20mm, del borde superior del hilio pulmonar izquierdo hasta por arriba de los hemidiafragmas. Con 140 kVs y 160 mAs. Reconstrucciones de alta resolución, con matriz de 512 x 512. Fotografiando las imágenes con ventana para pulmón, con nivel de ventana entre –400 y –600 UH y amplitud de 1100 a 1500 UH.

Estudio de espirometría

Estudio de espirometría con espirómetro modelo Collins/CPL.

Técnica: calibración previa del equipo, ingreso del peso y talla del paciente al sistema y colocación de oxímetro de pulso y de pinzas nasales para evitar el escape de aire durante la maniobra de espiración.

Análisis por computador del porcentaje obtenido contra el esperado y de los parámetros de capacidad vital forzada (CVF), Velocidad espiratoria forzada al primer segundo y la relación de FEV1 / FVC.

Gráfica con relación a los litros de aire espirados sobre el tiempo.

Los resultados de este estudio son analizados por un neumólogo experimentado.

Análisis estadístico

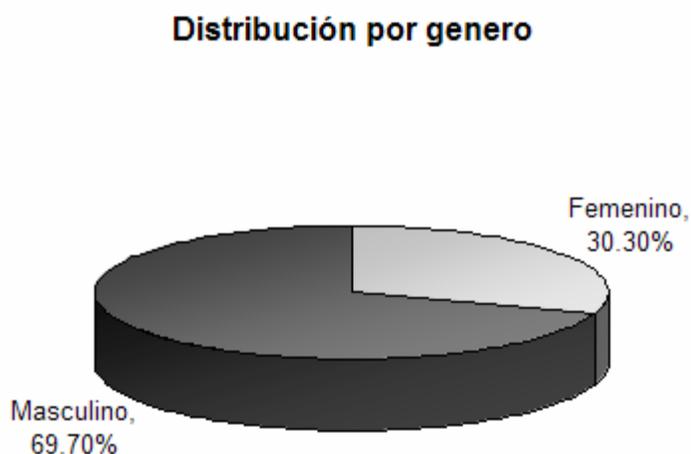
El grado de concordancia entre el estudio de TCAR y la espirometría se estimó con el índice Kappa de Choen, con un grado de significancia de $p < 0.05$. Este análisis estadístico permite determinar el grado de confiabilidad y asociación entre los dos estudios.

RESULTADOS

Se recopilaron un total de 33 pacientes, con edades comprendidas entre 43 y 89 años con una media de 66 años (Tabla 1), dentro de los cuales el 30% eran de sexo femenino (n=10) y 70% pertenecían al sexo masculino (n=23) (Grafica1).

Tabla 1. Edad de los pacientes estudiados.

	Mínima	Máxima	Media	Des. Std.
Edad	43	89	66	11.72



Gráfica 1. Distribución por sexo de los pacientes estudiados.

De estos 33 pacientes el 90% tenían registrado en el expediente hábito tabáquico (Tabla 2 y Gráfica 2).

Tabla 2. Pacientes estudiados con exposición a tabaco.

	Frecuencia	Porcentaje %
Tabaquismo (-)	3	9.1
Tabaquismo (+)	30	90.9
Total	33	100

El valor máximo obtenido de índice tabáquico en esta muestra fue de 100 puntos, con una media de 34 (Tabla 3).

Tabla 3. Índice tabáquico de los pacientes estudiados.

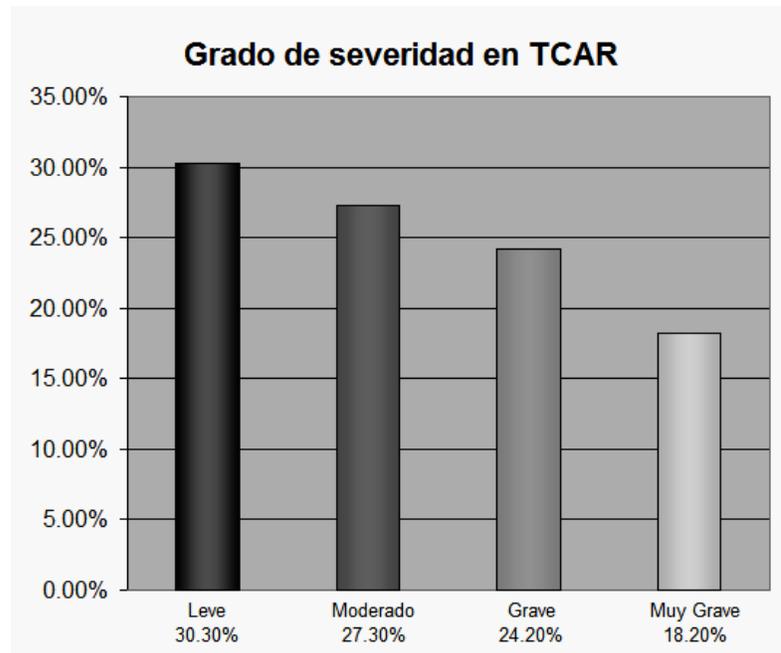
	Mínimo	Máximo	Media	Des. Std.
Índice tabáquico	0	100	34	26.438

Únicamente el 15 % de la muestra (5 pacientes) tenían registrado exposición a humo en el expediente (Tabla 4 y Grafica 3).

Tabla 4. Pacientes estudiados con exposición a humo.

	Frecuencia	Porcentaje %
Sin exposición	28	84.8
Expuestos	5	15
Total	33	100

Los grados de severidad establecidos por el método de la uniformidad total de tomografía fueron: leve en 10 pacientes (30.3%), moderado en 9 pacientes (27.3%), grave en 8 pacientes (24.2%) y muy grave en 6 pacientes (18.2%) (Grafica 2). Con el método modificado de la uniformidad total se obtuvieron 14 pacientes en la categoría severo.



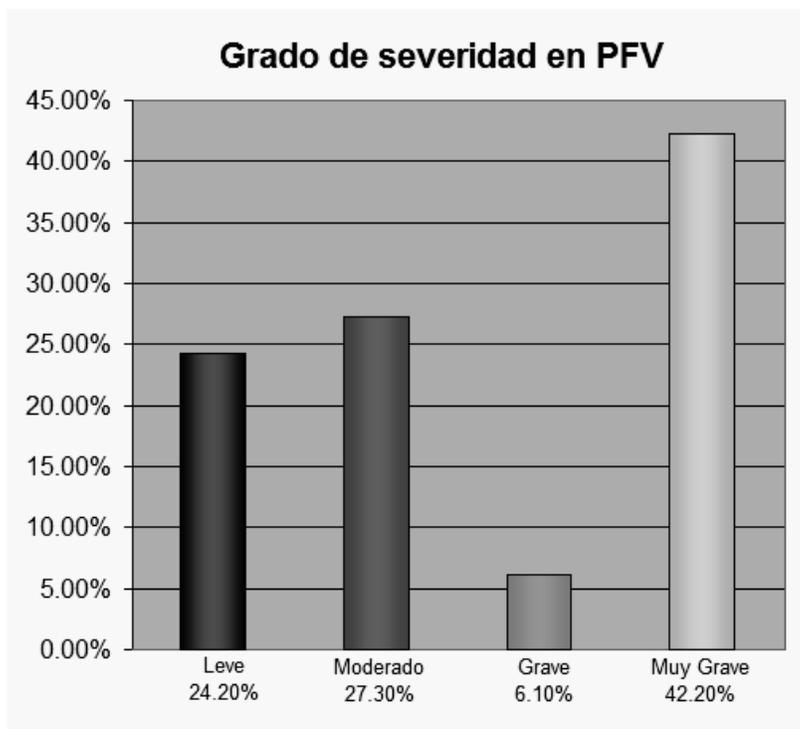
TCAR = Tomografía computada de alta resolución.

Gráfica 2. Grado de severidad en TCAR con la clasificación del método de la uniformidad total (adaptado por Wisser y col.

Los grados de severidad establecidos por las pruebas de función ventilatoria GOLD (Tabla 6), fueron leve en 8 pacientes (24.2%), moderado en 9 pacientes (27.3%), severo en 16 (48%). Con la graduación modificada de la categoría severo, en grave y muy grave se obtuvieron 2 pacientes (6.1%) con grave y 14 pacientes (42.2%) con muy grave (Gráfica 3).

Tabla 6. Grados de severidad en las PFV del EPOC. Clasificación de la Word Health Organization Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD).

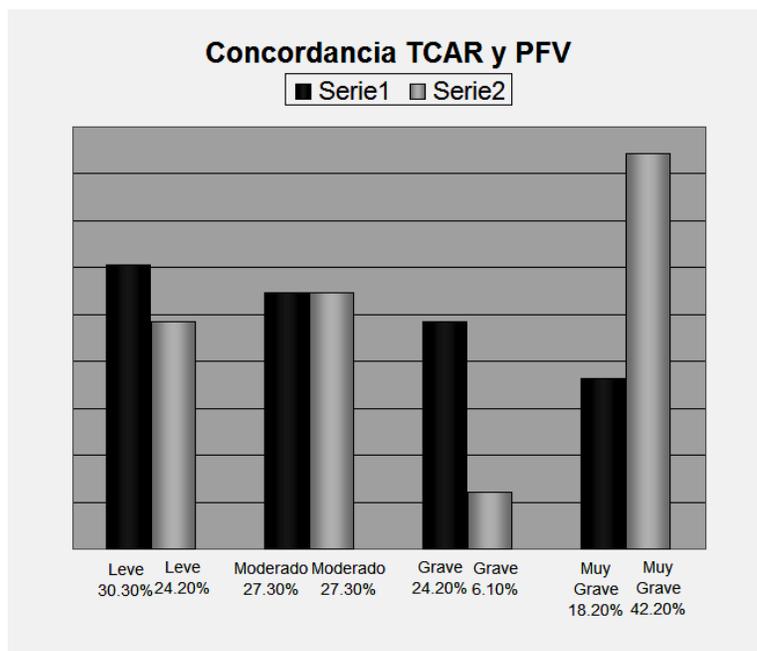
	Frecuencia	Porcentaje %
Leve	8	24.2%
Moderado	9	27.3%
Severo	16	48%



PFV = Pruebas de función ventilatoria

Gráfica 3. Grado de severidad del EPOC en las PFV modificada.

La comparación entre los grados de severidad vistos en TCAR y PFV, se muestran en la gráfica 4.



Gráfica 4. Comparación de grados de severidad entre TCAR y PFV modificada.

Los porcentajes de concordancia obtenidos entre TCAR y PFV modificada, que fueron para el grado leve de 80%, moderado 100%, grave 25% y muy grave 42.8% se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7. Concordancia entre los grados de severidad de TCAR en relación a los de las PFV modificado.

	Leve	Moderado	Grave	Muy Grave
PFV	8	9	2	14
TCAR	10	9	8	6
Frecuencia	8	9	2	6
Porcentaje (%)	80%	100%	25%	42.8%

PFV = Pruebas de función ventilatoria
 TCAR = Tomografía axial computada

La concordancia entre los estudios con graduación de TCAR modificada y PFV GOLD mostrados fueron para el grado leve de 80%, moderado 100% y severo de 87.5% (Tabla 8).

Tabla 8. Porcentaje de concordancia entre los grados de severidad de las PFV (Word Health Organization Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) y la severidad de TCAR con el método la uniformidad modificada (agrupando el grado grave y muy grave en la categoría de severo).

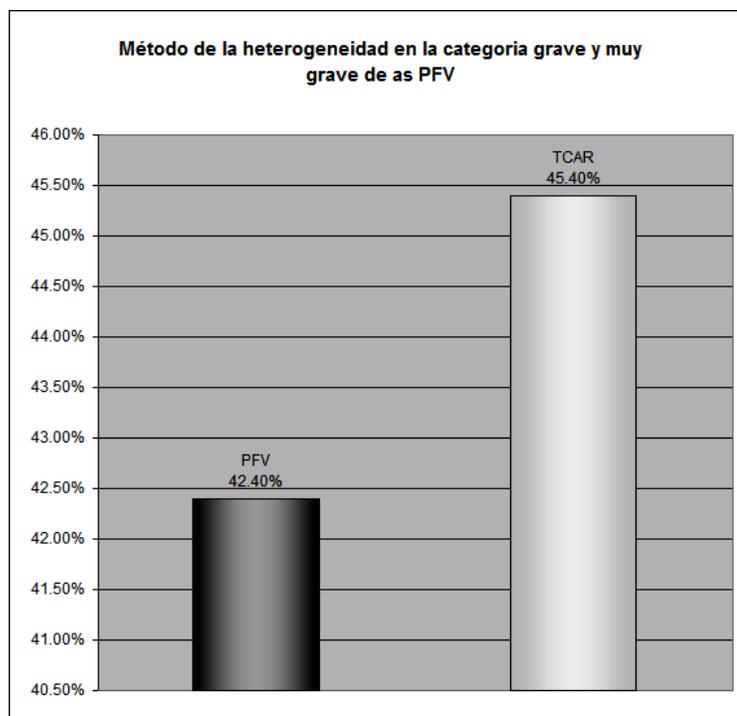
	Leve	Moderado	Severo
PFV	8	9	16
TCAR	10	9	14
Frecuencia	8	9	14
Porcentaje (%)	80%	100%	87.5%

El método del anillo de la heterogeneidad utilizado en los casos de pacientes con categoría grave y muy grave, en los que hubo discrepancia con las PFV mostró en los casos graves: distribución central en 2 pacientes (16%), distribución periférica en 6 (50%) y distribución difusa en 4 (33.3%), y en los casos muy graves 9 (100%) distribución difusa. (Tabla 9).

	Graves	Muy Graves
Central	2 (16%)	0
Periférico	6 (50%)	0
Difuso	4 (33.3%)	9 (100%)
Total	12 (100%)	9 (100%)

Tabla 9. Resultados de la evaluación con el método del anillo de la heterogeneidad en pacientes con categoría de grave y muy grave por el método de la uniformidad total.

Sumando los 6 pacientes graves con distribución difusa y central a los 9 casos muy graves, se tuvo un total de 16 casos muy graves (45.4%) según el método del anillo de la heterogeneidad, esta cifra comparada con los resultados de las PFV dio una concordancia del 93.3% (Gráfica 9).



Gráfica 5. Porcentaje de concordancia entre las clasificaciones de PFV y en TCAR con el método del círculo de la heterogeneidad en pacientes graves y muy graves.

DISCUSIÓN

Como ya se ha descrito en numerosos trabajos, las alteraciones morfológicas características del enfisema pulmonar son fácilmente distinguibles en los estudios de TCAR, sin embargo la relación clara entre la severidad de estos cambios y la repercusión funcional es un tema de controversia.

Una de las consecuencias funcionales del enfisema pulmonar y probablemente la más importante, es la reducción de la capacidad de difusión de los gases. La extensión del enfisema puede ser un predictor de la severidad de esta disfunción, por lo que la cuantificación de la misma es importante.

Utilizando el método de la uniformidad total de Wisser y col., clasificamos la severidad del enfisema en los estudios de TCAR de nuestros pacientes en cuatro grados: leve, moderado, grave y muy grave y los comparamos con los grados de severidad descritos en las PFV por la World Health Organization Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) y con una escala modificada para entablar los grados de severidad.

En el análisis estadístico no se encontraron diferencias significativas ($p > .05$) entre los grupos con categoría leve y moderada (con un porcentaje de 80% y 100% respectivamente), lo cual indica una concordancia entre el diagnóstico de la función ventilatoria y el grado de destrucción pulmonar identificado en TCAR en este grupo de enfermos. Por otro lado, utilizando el mismo método para evaluar los casos clasificados como graves y muy graves, se encontró una discrepancia significativa, con concordancia de 25% y 48% respectivamente.

Tratando de encontrar una causa para la discrepancia observada, utilizando el método de la uniformidad total y asumiendo que ésta podría ser debida no sólo a la extensión del daño pulmonar sino también a la distribución del mismo, ya que ha sido descrito que las alteraciones en la función ventilatoria son mayores en los pacientes con destrucción en la región central del pulmón, en donde hay una mayor cantidad de intercambio gaseoso, repetimos la valoración de nuestros casos siguiendo el método elaborado por Zelena A. Aziz y col., que divide los cortes tomográficos del pulmón mediante un anillo en una porción central y una periférica. Con esta medición se encontró que 6 de los casos clasificados con el método de uniformidad como graves, tenían distribución central o difusa del daño pulmonar, estos pacientes se agruparon en

la categoría de muy graves, constituyendo así 45% (15 pacientes) del total de la muestra, la cual al compararse con los resultados de las PFV de la misma categoría tuvo una concordancia del 93.3%.

Además se encontró engrosamiento de las paredes bronquiales en el 75% de los casos con categoría grave, lo cual puede ser otro factor en el agravamiento de las PFV. Con estos resultados se puede asumir que la valoración de los estudios de TCAR en los pacientes con categorías graves de la enfermedad puede ser más fiel si se toma en cuenta la distribución del daño y otros factores asociados, como el engrosamiento de las paredes bronquiales o la formación de bronquiectasias. En apoyo de esta conclusión está el hecho de que analizando como un solo grupo los grados grave y muy grave obtenidos con la prueba de la uniformidad total modificada y comparando este grupo denominado como "severo" con la categoría severa de las PFV de GOLD, no se observó una diferencia significativa entre ambos, existiendo una concordancia del 87.5 %, en tanto que los grados leve y moderado se mantuvieron sin cambios.

CONCLUSIONES

Nuestra evaluación sugiere que realizando un análisis cuidadoso de los cambios morfológicos y su distribución en el pulmón, es posible obtener una concordancia con las PFV en la valoración del enfermo con enfisema pulmonar, a pesar de que pudieran existir ciertas discrepancias al tratarse de una evaluación subjetiva. La presencia de otros cambios, como el engrosamiento de la pared bronquial y la formación de bronquiectasias, podrían abundar en el criterio de severidad de la enfermedad.

Se recomienda utilizar el método de la uniformidad total de Wisser y col, con la modificación de la escala para empatar los grados de severidad con los descritos por la World Health Organization GOLD, y en los casos graves completar el análisis con el método del anillo de la heterogeneidad de Zelena A. Aziz y col. Es posible que la realización de estudios posteriores con una población más amplia e incluyendo todos los factores mencionados puedan determinar con mayor exactitud el papel de cada método.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Thoracic Society. Chronic bronchitis, asthma and pulmonary emphysema; a statement by the Comite on Diagnostic Standards for Nontuberculous Respiratory Diseases. Am Rev Respir Dis 1962; 85: 762-768.
2. Eric J. Stern and Mark S. Frank, CT of the Lung in Patients with Pulmonary Emphysema: Diagnosis, Quantification, and Correlation with Pathologic and Physiologic Findings, AJR, April 1994;162: 791-798.
3. Stephen I. Rennard, Chronic Obstructive Pulmonary Disease; Linking Outcomes ad Pathobiology of Disease Modification, Proceedings of the American Thoracic Society, March 2006, vol. 3, pp. 276 – 280.
4. Bense L. Lewander R. Eklund G, Hedennstierna G. Viman LG, Nonsmoking. Non alfa 1-antitrypsin deficiency-induced emphysema in nonsmokers with healed spontaneous pneumothorax, identified bye computed tomography of the lungs. Chest 1990; 98: 341 a 347.
5. Wewers M. Pathogenesis of emphysema; assessment of basic science concepts through clinical investigation. Chest 1989; 95: 190 -195.
6. Reid L. The pathology of emphysema. London; Liody-Duke (Medical Books) 1967.
7. William M. Thurlbeck and George Simon, Radiographic appearance of the chest in Emphysema, AJR, March 1978, vol 130, pp. 429 – 440.
8. William I. Foster Jr, et al, The Emphysemas; radiologic-Pathologic Correlations, Radiographics, March 1993, vol13, n. 2, pp. 311 – 328.
9. James E. Hansen. MD et al, discriminating Measures and Normal Values for Expiratory Obstruction, Chest, February 2006, vol 129, pp. 369 – 377.
10. Zelena A. Aziz, et al, Functional Impairment in Emphysema; Contribution of Airway Abnormalities and Distribution of Parenchymal Disease, AJR, December 2005, vol. 185, pp 1509 – 1515.
11. Jeffrey S. Klein, MD, et al, High-resolution CT Diagnosis of Emphysema in symptomatic Patients with Normal Chest Radiographs and Isolated Low Diffusing Capacity, Radiology, March 1992, vol182, pp. 817 – 821.

12. Alta Resolución en CT de Pulmón Webb, Müller, Naidich, 3ª edición, Edit Marban, 2003, p 439.
13. Zagers H, et al, Assessment of the progresión of emphysema by quantitative análisis of spirometrically gated computed tomography images. Ivest Radiolo 1996; 31: 761 – 767.
14. William M. Thurbeck and Nestor L. Müller, Emphysema: Definition, Imaging, ad Quantification, AJR, November 1994; 163: 1017- 102.
15. Müller NL, Staples CA, Millar RR, Abboud RT. Density mask; an objective method to quantitative emphysema using computed tomography, Chest 1988 : 94: 782 – 787.
16. Kinsella M, Müller NL Abboud RT, Morrison NJ, DyBuncio A. Quantitation of emphysema bye computed tomography using a density mask program and correlation with pulmonary function tests. Chest 1990 ;97: 315 – 321.
17. Hayhurst MD, MacNee W, Flenley DC, et al Diagnosis of pulmonary emphysema by computerized tomography. Lancet 1984; 2: 320 – 322.
18. Knudson RJ, Kaltenborn WT, et al. Expiratory computed tomography for assessment of suspected pulmonary emphysema. Chest 1991; 99: 1357 – 1366.
19. Wisser W. Kleperko W. Kontrus M, et al. Morphologic grading of the emphysematous lung and its relation to improvement alter lung volume reduction surgery. An Thorac Surg 1998; 65: 793-799.
20. Slone RM, Gierada DS. Radiology of pulmonary emphysema and lung volume reduction surgery. Semen Thoracic Cardiovasc Surg 1996; 8: 6182.
21. Nakano Y. Sakai H. Muro S, et al, Comparison of low attenuation areas on computed tomographic scans between inner an outer segments of the lung in patients with chronic obstructive pulmonary disease; incidence and contribution to lung function. Thorax 1999; 54:384-389.
22. Michinobu Nagao, Kenya Murase, Yoshifumi Yasuhara, Junpei Ikezoe, Quantitative Analysis of Pulmonary Emphysema; Three-Dimensional Fractal Analysis of Single-Photon Emission Computed Tomography Images Obtained with a Carbon Particle Radio aerosol, AJR; December 1998, n. 171 pp. 1657 – 1663.
23. Sean B. Fain, Shilpa R. Panth, Michael D. Evans, Early Emphysematous Changes in Asymptomatic Smokers, Detection with 3He MR imaging, Radiology, June 2006, vol 239, num 3, pp 875 – 883.

24. David S. Gierada, et al, MR Analysis of Lung Volume and Thoracic Dimensions in patients with Emphysema Before and After Lung Volume Reduction Surgery, *AJR*, March 1998, vol 170, pp 707 – 714.
25. Jud W. Gurney, MD, et al, Regional Distribution of Emphysema; Correlation of High-Resolution CT with Pulmonary Function Tests in Unselected Smokers, *Radiology*, May 1992, vol. 183, n. 2, pp. 457 – 463.
26. Pierre Alain Gevennois, MD PhD et al, Pulmonary Emphysema: Quantitative CT during Expiration, *Radiology* June 1996, n. 199: p. 825- 829.
27. Kyung J. Park, MD, Colleen J. Gergin, Jak L. Clausen, Quantitation of Emphysema with Three-dimensional CT Densitometry; Comparison with Two-dimensional Analysis, Visual Emphysema Scores, and Pulmonary Function Test results, *Radiology*, May 1999, vol. 211, pp. 541 – 547.
28. Alexander A. Bankier MD, et al, Pulmonary Emphysema; Subjective Visual Grading versus Objective Quantification with Macroscopic Morphometry and Thin- Section CT Densitometry, *Radiology*, June 1999, vol 211, n. 3, pp. 851 – 858.
29. Martine Remy- Jardin, et al, Sliding Thin Slab, Minimum Intensity Projection Technique in the Diagnosis of Emphysema; Histopathologic- CT correlation, *Radiology*, September 1996, vol. 200, n. 3, pp. 665 – 671.
30. Pratt PC, et al, Role of conventional chest radiography in diagnosis and exclusion of emphysema. *Am J Med* 1987; 82: 998-1006.
31. Goddard PR, Nicholson EU, Laszlo G, Watti, Computed tomography in pulmonary emphysema, *Clin. Radiol* 1982, 33:379-387.
32. Wisser W, Klepetko W, Kontrus M, et al, Morphologic grading of the emphysematous lung and its relation to improvement after lung volume reduction surgery. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 793 - 799