



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

FACULTAD DE MEDICINA

SECRETARÍA DE SALUD

**INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS  
"ISMAEL COSÍO VILLEGAS"**

ESPECIALIDAD EN:  
**NEUMOLOGÍA**

COMPARACIÓN DE LA FUNCIÓN PULMONAR MEDIANTE  
EVALUACIÓN VOLUMÉTRICA POR TOMOGRAFÍA  
CUANTITATIVA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD  
PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA EXPUESTOS A  
BIOMASA Y A TABACO.

TESIS  
PARA OBTENER EL GRADO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN:  
**NEUMOLOGÍA**

**PRESENTA**  
DRA PILAR MARÍA LARA GALLARDO

**TUTOR Y ASESORES:**  
DRA. ALEJANDRA RAMÍREZ VENEGAS  
DRA. ALOISIA PALOMA HERNÁNDEZ MORALES

CIUDAD DE MÉXICO, 2020





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.

---

---

**SECRETARÍA DE SALUD  
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA**

**INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS  
“ISMAEL COSÍO VILLEGAS” NEUMOLOGÍA**

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

---

**DR. JUAN CARLOS VÁZQUEZ GARCÍA**  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA.  
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE NEUMOLOGÍA.

---

**DRA. MARGARITA FERNÁNDEZ VEGA**  
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA.

---

**DRA. MARÍA DEL CARMEN CANO SALAS**  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE POSGRADO.

---

**DRA. ALEJANDRA RAMÍREZ VENEGAS**  
DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN EN TABAQUISMO Y EPOC, INER.

---

**DRA ALOISIA PALOMA HERNÁNDEZ MORALES**  
DEPARTAMENTO DE IMAGENOLOGÍA INER

## **Dedicatoria y agradecimientos.**

Dedico este trabajo a mis padres y a mi hermano, que han sido un ejemplo a seguir en mi vida, los amo y admiro profundamente, sin los cuales no habría podido llegar hasta donde estoy, han sido pieza fundamental de mi desarrollo como profesionista y como persona, sin ellos no sería nada. Agradezco a Antonio García por su apoyo incondicional, por no dejarme caer en los momentos difíciles y por tener palabras sinceras y oportunas cuando las necesite.

Agradezco al INER que me dio la oportunidad de formar parte de sus filas, aprender en sus pasillos y en especial agradezco a cada uno de los pacientes que me permitió aprender cada día de ellos y me ayudaron a formarme como la especialista que hoy soy, sin ellos no seríamos nada.

Agradezco a mi tutora de tesis, la Dra. Alejandra Ramírez y a mi asesora de tesis la Dra. Paloma Hernández, por la paciencia y las enseñanzas que volcaron en mí y sobre todo les agradezco por la confianza que depositaron en mí para la realización de este trabajo, así como a la Dra. Angélica Portillo por el apoyo incondicional y el trabajo para realizar esta tesis.

## **Abreviaturas.**

AA: ATRAPAMIENTO AÉREO (CUALITATIVO)  
%AAA: PORCENTAJE DE ÁREAS DE ALTA ATENUACIÓN  
%ABA: PORCENTAJE DE ÁREAS DE BAJA ATENUACIÓN  
AL: ÁREA DEL LUMEN  
APM: DENSIDAD MEDIA PULMONAR  
BDI: ÍNDICE DE DISNEA BASAL  
CAT: COPD ASSESMENT TEST  
DI: DIÁMETRO INTERNO  
DLCO: DIFUSIÓN DE MONÓXIDO DE CARBONO  
EPOC: ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA  
GBD: CARGA GLOBAL DE ENFERMEDAD  
GOLD: GLOBAL INITIATIVE CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE  
HM: HALLAZGOS MORFOLÓGICOS  
HP: HIPERTENSIÓN PULMONAR  
IMC: ÍNDICE DE MASA CORPORAL  
LID: LÓBULO INFERIOR DERECHO  
LII: LÓBULO INFERIOR IZQUIERDO  
LM: LÓBULO MEDIO.  
LSD: LÓBULO SUPERIOR DERECHO  
LSI: LÓBULO SUPERIOR IZQUIERDO  
MMRC: MODIFIED MEDICAL RESEARCH COUNCIL  
mPAP: PRESIÓN MEDIA DE LA ARTERIA PULMONAR  
NL%: PORCENTAJE DE PULMON NORMAL  
TAP: TRONCO DE LA ARTERIA PULMONAR  
TC: TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA  
TW: GROSOR DE LA PARED  
UH: UNIDADES HOUNSFIELD  
VPT: VOLUMEN PULMONAR TOTAL,  
VT: VOLUMEN TOTAL

## **Resumen.**

**Introducción:** Los pacientes con EPOC expuestos a biomasa tienen un fenotipo predominante de afección de vía aérea con presencia de mayor afectación de la vía aérea pequeña, con fibrosis peribronquiolar (autopsias), sin evidencia de enfisema (tomografía). Los nuevos métodos de imagen permiten evaluar en una forma cuantitativa la afección de la vía aérea, así como el grado y tipo de enfisema. Las reconstrucciones volumétricas tomográficas de pulmón y vía aérea han permitido avanzar en la caracterización de los fenotipos de EPOC.

**Hipótesis:** Los pacientes con EPOC por exposición a humo de biomasa, en comparación con los pacientes con diagnóstico de EPOC por exposición a humo de tabaco tendrán más daño cuantificable de la vía aérea sin presentar enfisema.

**Objetivo:** Comparar la estructura pulmonar medida por densitometría pulmonar en los pacientes con EPOC expuestos a tabaco y expuestos a biomasa.

**Metodología:** Criterios de inclusión: diagnóstico de EPOC en la clínica de EPOC del INER, con exposición a biomasa y tabaco. Se les realizó tomografías con SIEMENS SOMATOM definition AS, en fase simple, técnica helicoidal, fase inspiratoria y espiratoria forzada, kernel 45Fmedio, en donde se cuantifican unidades Hounsfield -950 para enfisema, -856 UH para la evaluación de atrapamiento aéreo en fase espiratoria; se llevaron a cabo mediciones estandarizadas de la vía aérea (cuarta y quinta generación bronquial de lóbulos superiores) y del parénquima pulmonar. Se realizó la evaluación visual y cuantitativa del fenotipo morfológico por un radiólogo experto, determinando cuatro fenotipos: enfisema, vía aérea, mixto predominantemente enfisema y mixto predominantemente vía aérea. Se realizaron espirometría y cuestionarios de calidad de vida (COPD Assessment test CAT, St George). Se utilizaron medianas y rangos intercuantiles por distribución no normal, para buscar significancia estadística se utilizó U de Man Whitney.

**Resultados:** No hubo diferencias significativas en medición de vía aérea, se encontraron diferencias cuantitativas de los hallazgos parenquimatosos pulmonares, reflejando la heterogeneidad de la enfermedad. Los pacientes con tabaquismo tienen un mayor porcentaje de áreas de baja atenuación y mayor volumen pulmonar total; no se identificaron diferencias en el índice de enfisema.

**Conclusiones:** La evaluación cuantitativa tomográfica se ha convertido en una herramienta útil, proporciona biomarcadores por imagen de referencia reproducibles para el seguimiento de los pacientes con EPOC.

**Palabras clave:** EPOC, tomografía cuantitativa, biomasa.

## Índice

INTRODUCCIÓN.....	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	18
JUSTIFICACIÓN.....	19
HIPÓTESIS ALTERNATIVA E HIPÓTESIS NULA.....	20
OBJETIVO GENERAL.....	21
OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	21
MATERIAL Y MÉTODOS.....	22
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	25
RESULTADOS.....	26
DISCUSIÓN.....	35
LIMITACIONES .....	37
CONCLUSIONES.....	38
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	39

## **Introducción.**

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) es una enfermedad que se caracteriza por síntomas respiratorios persistentes y limitación del flujo de aire que se debe a anomalías de las vías respiratorias y / o alveolares generalmente causadas por una exposición significativa a partículas o gases nocivos. Es causada por una combinación de enfermedad de las vías respiratorias pequeñas y destrucción del parénquima, cuya gravedad varía de persona a persona, esto conlleva a inflamación crónica que causa cambios estructurales, estrechamiento de las vías respiratorias pequeñas y destrucción del parénquima pulmonar que conduce a la pérdida de las uniones alveolares a las vías respiratorias pequeñas y disminuye el retroceso elástico pulmonar. A su vez, estos cambios disminuyen la capacidad de las vías respiratorias para permanecer abiertas durante la espiración, esta limitación puede contribuir también a limitación del flujo de aire y la disfunción mucociliar características de esta enfermedad.<sup>1</sup>

La EPOC es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. De acuerdo al estudio de la Carga Global de Enfermedad (GBD),<sup>2</sup> la EPOC aumentó de la octava a la quinta causa mundial de morbilidad entre 1990 y 2013<sup>3</sup> y según la OMS en su último registro de 2016 la EPOC causó tres millones de muertes a nivel mundial siendo la tercera causa de muerte registrada y en función de los ingresos, siendo nuestro país clasificado como de ingreso mediano alto fue de igual forma la tercera causa de muerte registrada (Figura 1). La prevalencia, morbilidad y mortalidad de la EPOC varían entre países y entre diferentes grupos dentro de los países; en un estudio realizado a nivel mundial la prevalencia de EPOC fue del 12,16%. La prevalencia combinada de EPOC fue del 15,70% en los hombres y del 9,93% en mujeres. Entre todas las regiones de la OMS, la prevalencia más alta se registró en el continente Americano (15%) y el más bajo se registró en la Región de Asia Sudoriental / Región del Pacífico Occidental (9%).<sup>4</sup>

## Las 10 principales causas de muerte en los países de ingreso mediano alto en 2016

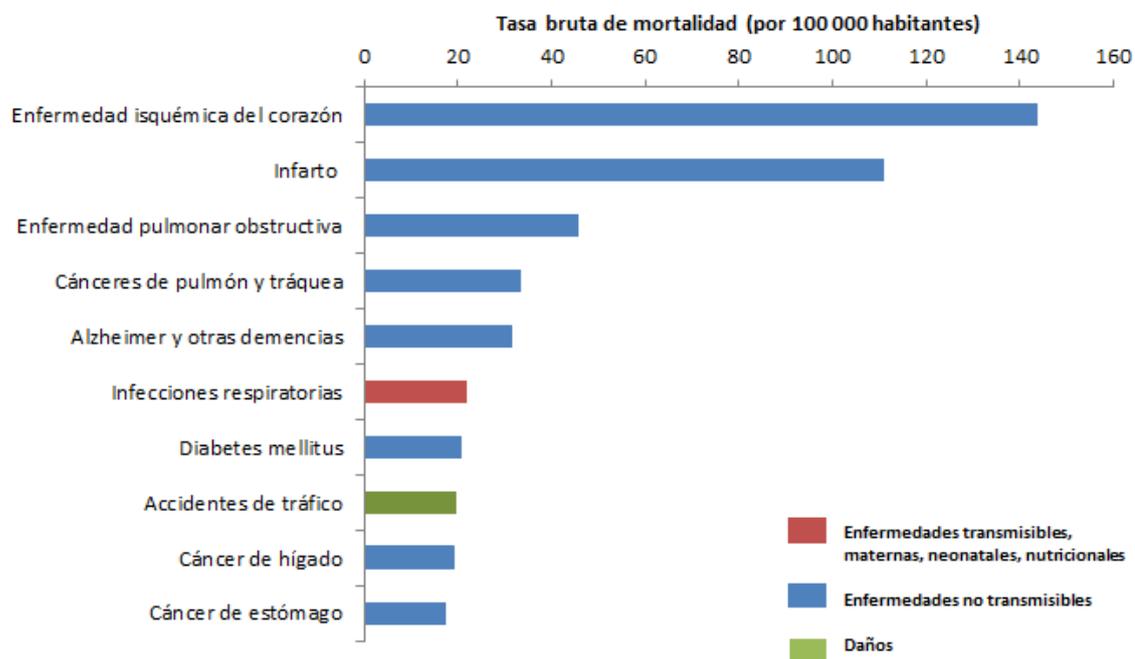


Figura 1. Extraída y modificada de: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.

En 2006 se hizo una proyección de morbilidad y mortalidad hacia el año 2030, utilizaron modelos relativamente simples para proyectar las tendencias de salud futuras, se prevé que la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, se mueva hasta tres o más lugares en la clasificación de causas de muerte.<sup>5</sup>

En el estudio PLATINO y PREPOCOL el país de América Latina con mayor prevalencia registrada fue Montevideo, en Uruguay, con un 19.7%, nuestro país registro una prevalencia de 7.8% dentro de las más bajas registradas.<sup>6</sup> Ramírez Venegas y col<sup>7</sup> realizaron un estudio en mujeres que habitan la Ciudad de México, en zonas suburbanas, el objetivo fue determinar la prevalencia de EPOC, la presencia de síntomas respiratorios y exposición a biomasa, encontraron una prevalencia del 3% para EPOC, el 47% de la población con exposición a biomasa y el síntoma predominante fue la presencia de secreciones y disnea mMRC 1.

El factor de riesgo más estudiado para el desarrollo de enfermedad pulmonar obstructiva crónica es la exposición a tabaco<sup>1</sup>, en nuestro país el tabaquismo es un factor de riesgo importante para el desarrollo de EPOC, con un consumo promedio

de 15 cigarrillos por día con 10 paquetes-año, otro factor de riesgo reconocido en la actualidad es la exposición a biomasa utilizada por la mitad de la población mundial en zonas rurales para cocinar y calentar el hogar,<sup>8,9</sup> en algunos estudios observaciones realizados en América Latina la exposición a biomasa es 2 a 3 veces mayor en mujeres.<sup>6</sup>

Varios estudios han comparado las características de pacientes con EPOC asociada con la exposición al humo de biomasa frente al tabaquismo, Pérez Padilla y Ramírez Venegas<sup>10</sup> observaron que los pacientes expuestos a biomasa tienen una obstrucción leve o moderada del flujo de aire con capacidad de difusión normal de monóxido de carbono (DLCO) y ausencia de enfisema en la tomografía computarizada (TC). Además, se han descrito tasas más altas de hiperreactividad bronquial en los individuos expuestos a biomasa que en los fumadores.

Existe evidencia donde se ha demostrado diferencias clínicas de los pacientes con EPOC por exposición a humo de leña, a la descrita en pacientes por exposición a tabaco. La diferencia clínica más relevante entre el fenotipo de pacientes con EPOC por tabaquismo (enfisematoso) versus EPOC secundario a biomasa (vía aérea) es la sintomatología; el grupo de biomasa presenta mayor disnea, secreciones y tos; dado que es más frecuente el fenotipo de vía aérea en el grupo de pacientes expuesto a biomasa, tienen más riesgo de exacerbaciones.<sup>11</sup>

Aunque en la evaluación visual por tomografía computarizada habitualmente no se observa enfisema en pacientes no fumadores con EPOC debido a biomasa, series de autopsias han encontrado cierto grado de enfisema y pequeños daños en las vías respiratorias, que incluyen engrosamiento de la íntima de los vasos pequeños de la arteria pulmonar que pueden llevar a hipertensión pulmonar,<sup>12</sup> Rivera y col<sup>13</sup> examinaron macroscópicamente y microscópicamente para evaluar la extensión del enfisema, la deposición de pigmento y las anomalías en las arterias pulmonares, las vías respiratorias grandes y las vías respiratorias pequeñas. Ambos grupos tenían grados variables de enfisema y enfermedad de vías respiratorias pequeñas. Los pacientes expuestos a biomasa tenían más fibrosis pulmonar y depósito de pigmento y una íntima arterial pulmonar más gruesa que los fumadores, que tenían más enfisema y daño epitelial (metaplasia de células caliciformes). Pat G Camp y

Ramírez Venegas<sup>14</sup> en la investigación que realizaron plantearon la hipótesis de que los pacientes con EPOC expuestos a biomasa tenían un patrón predominante de afección de vía aérea versus los pacientes con exposición a tabaco en los que predomina el enfisema, las mujeres en el grupo de tabaco tenían significativamente más enfisema que el grupo de biomasa en TC con un 27% versus 19% respectivamente y encontraron un tamaño más grande de espacios enfisematosos en pacientes expuestos a tabaco, los pacientes expuestos a biomasa tuvieron mayor porcentaje de atrapamiento aéreo, lo que sugiere mayor afección de vía aérea. Además estas mujeres presentaban más frecuentemente síntomas evaluados por el cuestionario de calidad de vida Saint George (puntaje total y el dominio de síntomas).

### **Volumetría pulmonar.**

La Tomografía computarizada tiene aplicaciones prácticas en el manejo e investigación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y con el desarrollo de nuevas técnicas de análisis, tiene el potencial de proporcionar más detalles sobre las manifestaciones pulmonares de la EPOC, puede identificar características morfológicas como enfisema, engrosamiento de la pared bronquial y atrapamiento aéreo; además de identificar enfermedades concomitantes (bronquiectasias, enfermedad bulosa) que aumentan la mortalidad; aunque una limitación importante es la subjetividad en la interpretación de la imagen.<sup>2,11</sup> Se han intentado desarrollar métodos objetivos con técnicas automatizadas de análisis cuantitativo, que pueden segmentar el parénquima pulmonar así como las vías respiratorias desde la pared torácica y las estructuras circundantes.<sup>11</sup>

La evaluación cuantitativa tiene ventajas sobre la evaluación visual de las alteraciones pulmonares. La evaluación visual es subjetiva y es dependiente de la experiencia del observador y muestra una reproducibilidad inter observador de leve a moderada para enfisema y en diferentes alteraciones morfológicas del parénquima pulmonar como quistes, y afección de vía aérea pequeña. Por el contrario no hay una diferencia significativa en la lectura de una volumetría pulmonar entre evaluadores expertos contra no expertos.<sup>15, 16</sup>

Gracias a la segmentación automática del tejido pulmonar y al poco tiempo que le toma al software detectar la densidad es más rápido que la evaluación visual.

## **Enfisema.**

Se han descrito tres patrones distintos de enfisema en estudios histológicos, basados en la distribución dentro del lobulillo pulmonar secundario: enfisema centrolobulillar, panlobulillar y paraseptal. En la tomografía computarizada se pueden visualizar estos diferentes subtipos.<sup>17</sup> Un estudio que utilizó un sistema de puntuación visual encontró que el enfisema centrilobulillar fue el subtipo más común, pero más de la mitad de los pacientes con enfisema tenían múltiples subtipos.<sup>18</sup>

El enfisema no afecta el pulmón de manera uniforme y no está claro cómo esto afecta la presentación clínica de la enfermedad. La limitación del flujo de aire se correlacionó mejor con el porcentaje de áreas de baja atenuación (%LAA) en las regiones central e inferior y también se ha encontrado que el enfisema más homogéneo se asoció con una peor obstrucción del flujo de aire.<sup>19</sup> Otros estudios han mostrado una disminución acelerada de la función pulmonar en aquellos con enfisema homogéneo<sup>20</sup> y aquellos con más enfisema en la zona superior.<sup>21, 22</sup>

Existen dos técnicas principales para medición de enfisema por tomografía computarizada cuantitativa, donde las regiones enfisematosas están representadas por áreas de baja atenuación. La primera técnica consiste en aplicar una máscara de densidad al parénquima pulmonar y establecer un umbral por debajo del cual todos los vóxeles cuantifican el enfisema con unidades Hounsfield (UH) de -950; este porcentaje de baja atenuación mostró tener asociaciones fuertes con enfisema microscópico y macroscópico.<sup>23</sup>

El segundo método es densitometría percentil, implica elegir un percentil como umbral en la atenuación, en la curva de distribución, que proporciona el valor de densidad en unidades Hounsfield bajo las cuales se distribuye el porcentaje de los vóxeles. Se han utilizado varios umbrales diferentes entre 1% hasta 18% correlacionando con enfisema microscópico en muestras histológicas. El umbral

más utilizado es del 15% secundario a una serie de estudios en pacientes con enfisema por deficiencia de  $\alpha$ 1-antitripsina.<sup>23</sup>

Si bien la evaluación visual (evaluación cualitativa) es importante realizarla previo a la volumetría pulmonar (evaluación cuantitativa) para evitar malas interpretaciones, la evaluación cuantitativa pulmonar puede reemplazar la calificación visual para severidad y extensión de los cambios pulmonares.<sup>23</sup>

Las mediciones de la densidad pulmonar en una maniobra de inspiración muestran la mejor correlación con enfisema pulmonar así como estimación en volúmenes pulmonares incluyendo correlación con pruebas de función pulmonar (espirometría, y capacidad de difusión para monóxido de carbono).<sup>24, 25</sup>

El estudio COPD gene mostró una correlación significativa negativa entre porcentaje de baja atenuación -950 UH en fase inspiratoria y menor volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV1).<sup>26,27</sup>

Mets y Shcmidt<sup>28</sup> realizaron el diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica en el cribado de pacientes para cáncer de pulmón, realizando tomografía computarizada cuantitativa, determinaron el valor diagnóstico independiente del enfisema por TC, el atrapamiento de aire por TC y el espesor de la pared bronquial, incluyeron 1140 participantes, para determinar enfisema y atrapamiento de aire, se tomaron tanto la fase inspiratoria y la fase espiratoria y se determinó la atenuación de cada vóxel en el volumen pulmonar segmentado, posteriormente se distribuyó en un histograma de densidad. El enfisema por TC se definió como el porcentaje de vóxeles por debajo de -950 unidades Hounsfield (UH). El atrapamiento de aire por TC se definió como la relación entre la densidad pulmonar media espiratoria e inspiratoria.

Las UH en la tomografía computarizada de tórax del enfisema pulmonar varía de -900 a -1024 UH. Por lo que al principio del uso de densitometría pulmonar Müller et al. sugirieron un umbral de -910 UH para la densidad del enfisema pulmonar. Posteriormente, Gevenois et al.<sup>29</sup> mostraron que un umbral de -950 UH tiene correlación estrecha con las características macroscópicas patológicas del

enfisema.

Desde entonces, un umbral de -950 UH se ha usado comúnmente para el enfisema basado en la cuantificación de densidad; sin embargo, un estudio realizado por Madani et al.<sup>29</sup> sugiere que un corte de -960 UH o -970 UH pueden arrojar una evaluación más precisa del grado de enfisema con histopatología (Figura 2).

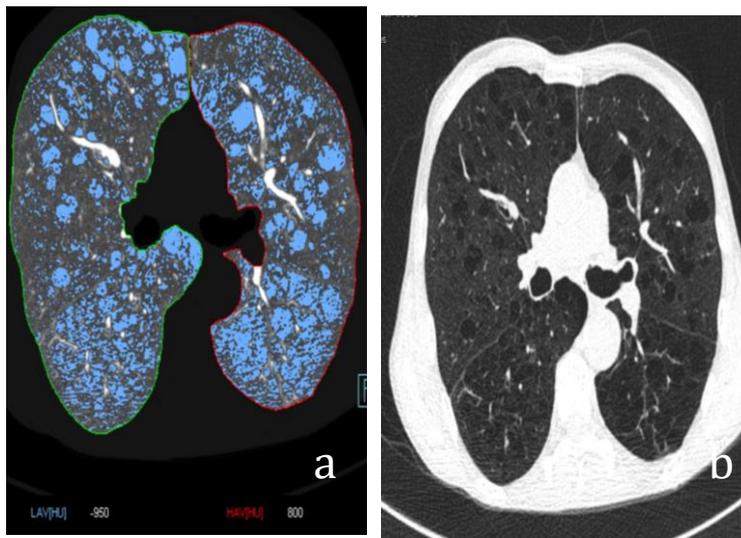


Figura 2. Evaluación cuantitativa tomográfica. a. en color azul se identifica la localización y agrupación de la áreas de baja atenuación correspondientes a enfisema centrolobulillar en paciente con exposición a tabaco, b. Presencia de enfisema centrolobulillar en paciente con EPOC, paciente de clínica de EPOC, departamento de Tabaquismo.

Por volumetría pulmonar también se ha estudiado cuantificar porcentaje de atrapamiento aéreo determinado con UH igual o menor a -856 UH en fase espiratoria por TC mostrando correlación con el FEF 25%-75%.<sup>30,31</sup>

Goddard y col.<sup>11</sup> desarrolló un sistema visual de puntuación para enfisema, al estimar la cantidad en cortes axiales de TC, que mostraron una fuerte asociación con el flujo de aire, obstrucción y muestras histológicas.

### Vía aérea.

Para la evaluación de la vía aérea mediante software y el avance de la tecnología se pueden realizar reconstrucciones del árbol bronquial hasta la vía aérea de quinta o sexta generación. Se hacen mediciones de múltiples dimensiones de las vías respiratorias a partir de estas reconstrucciones, incluido el espesor de la pared

bronquial, el área de la pared, área de la luz, área total de la vía aérea, porcentaje del área de la pared (% WA) y perímetro interno (Pi) (figura 3).<sup>25</sup>

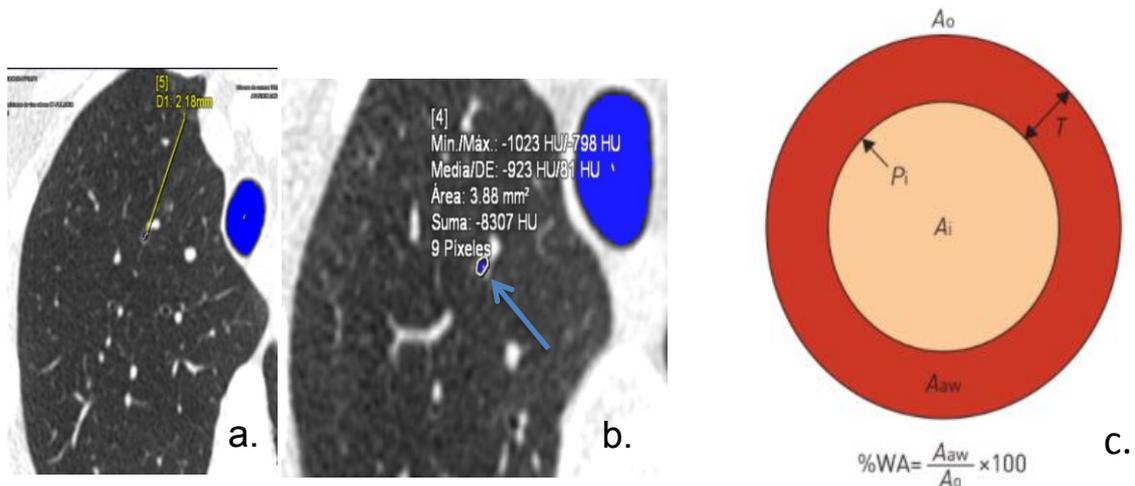
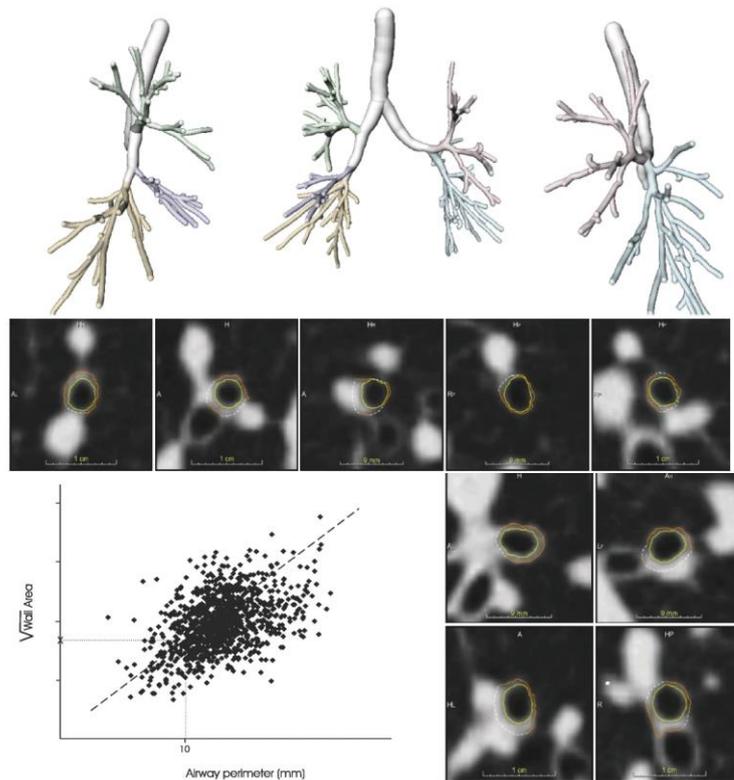


Figura 3. a. Medición de la vía aérea en un paciente con exposición a biomasa; a. diámetro interno 2.18 mm (izquierda) b. área del lumen 3.88mm<sup>2</sup>(derecha) . c. Dimensiones de la pared de la vía aérea. Aaw: área de la pared de las vías respiratorias; T: espesor de pared; Ao: área total de la vía aérea; Ai: zona interna; Pi: perímetro interno; % WA: porcentaje de área de la pared. Extraído y modificado de Ostridge 2016.

Para el análisis de las dimensiones bronquiales se segmentó la luz automáticamente en función de la detección automática y la tráquea se convirtió en un modelo de línea central. En todas las líneas centrales, las secciones transversales bronquiales se definieron perpendiculares a la dirección bronquial local con un espaciado de 1 mm. Posteriormente, se determinaron los límites de la pared bronquial interna y externa en cada una de estas secciones transversales, se realizó un análisis basado en la integración de la intensidad de 72 rayos que apuntan radialmente hacia afuera desde el punto central, se calculó la línea de regresión de la raíz cuadrada del área de la pared frente al perímetro del lumen. Se calculó la raíz cuadrada del área de la pared para un bronquio teórico con un perímetro de luz de 10 mm (Pi10) para cada sujeto, que se utilizó como parámetro para el grosor de la pared bronquial (Figura 4).<sup>28</sup>

Figura 4. La parte superior de la figura muestra la segmentación del árbol bronquial del pulmón derecho e izquierdo, tanto por separado como en combinación. La parte inferior muestra una selección aleatoria de cortes transversales bronquiales obtenidos perpendicularmente a la línea central de la luz bronquial. En estas secciones transversales bronquiales, se muestran los límites de la pared bronquial interna (amarillo) y externa (naranja); las líneas continuas representan los límites observados, mientras que las líneas discontinuas representan los límites interpolados. A partir de los límites de la pared bronquial observados se calcula el área de la pared. El gráfico de líneas muestra una representación esquemática de una línea de regresión (línea discontinua) a través de las mediciones bronquiales, a partir de la cual se calculó la raíz cuadrada del área de la pared para un bronquial teórico con un perímetro de lumen de 10 mm (es decir,  $\text{Pi}10$ ) (líneas punteadas). Extraída y modificada de Mets y Schmidt 2013.



A nivel vascular, la relación de diámetro entre el tronco de la arteria pulmonar y la aorta ascendente ( $\text{TAP} / \text{AA}$ ) fue mayor en pacientes con EPOC y con hipertensión pulmonar. A nivel bronquial, el engrosamiento de un bronquio con un perímetro interno de 10 mm fue significativamente mayor en pacientes con EPOC e Hipertensión pulmonar (Figura 5).<sup>32</sup>

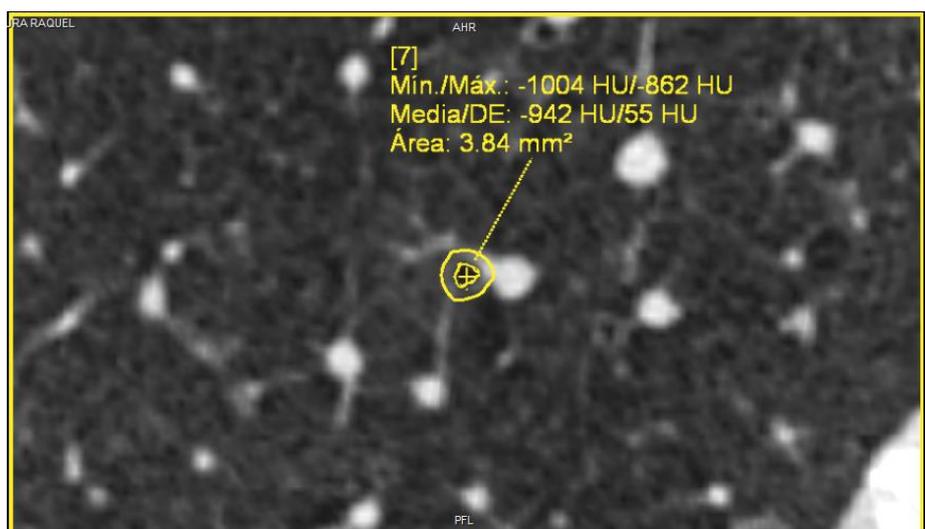


Figura 5. Bronquio de cuarta generación donde se identifica diámetro de 10 mm y el área interna del bronquio de 3.64 mm<sup>2</sup>.

En un análisis multivariado se demostró que el engrosamiento de la pared bronquial, tenía correlación histológica mostrando mayor hipertrofia e hiperplasia de las glándulas parietales, agrandamiento de las células caliciformes, producción de moco e inflamación crónica, este factor se asoció con la elevación de la presión media de la arteria pulmonar, sin encontrar relación entre la extensión del enfisema o grado de hipoxia.<sup>27,32.</sup>

### **Fenotipos en EPOC.**

Las reconstrucciones volumétricas tomográficas de pulmón y vía aérea han permitido avanzar en la caracterización de los fenotipos de EPOC, no solo cuantificar mediciones aisladas. Un estudio separó a los pacientes en tres subgrupos: el fenotipo A tenía un mínimo enfisema, el fenotipo E tenía enfisema y no había engrosamiento de la pared bronquial y el fenotipo M tenía ambos. El fenotipo A se asoció con un IMC más alto, una mayor edad de inicio de los síntomas de disnea, menos paquetes-año de exposición al tabaquismo y mejor función pulmonar. Tanto A como M tenían más evidencia de reversibilidad y eosinófilos en esputo. En otro estudio, los pacientes se dividieron en dos grupos: predominante de enfisema (>35% enfisema y <1,75 mm de grosor de la pared bronquial) y un grupo con predominio de las vías respiratorias (<35% enfisema y >1,75 mm grosor de la pared bronquial); mostró que los pacientes con enfisema tenían un FEV1 más bajo con mayores limitaciones funcionales con puntuaciones BODE más altas y un IMC más bajo, los sujetos con mayor número de exacerbaciones fueron aquellos con >35% de enfisema; con un aumento de 1,18 veces por cada aumento del 5% en enfisema y en paciente con grosor de la pared bronquial >1.75 mm de grosor de la pared bronquial con un cambio de 1,84 veces por aumento de 1 mm.<sup>33</sup>

Castaldi y col.<sup>34</sup> utilizaron un programa automatizado, tomando en cuenta un conjunto de variables clínicas y genéticas clínicamente relevantes que serían utilizados solo para evaluar e interpretar clústeres en la cohorte del gen COPD que incorpora análisis cuantitativo de TC, agruparon a los pacientes en 4 clústeres: fumadores relativamente resistentes, predominio de enfisema leve de la zona superior, predominante en las vías respiratorias y enfisema severo, siendo el grupo

de fumadores relativamente resistentes el de mayor número de pacientes y el grupo de predominio de enfisema en lóbulos superiores el que presentó mayor número de exacerbaciones, peor mMRC y mayor puntaje en escala de BODE.

S. Gupta y col<sup>35</sup> delinearon objetivamente, utilizando tomografía cuantitativa basados en presencia de enfisema o afección de vía aérea; 4 fenotipos tomográficos en paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica: enfisema dominante, enfermedad de las vías respiratorias dominante, enfermedad mixta y enfermedad leve, el fenotipo predominante en esta estudio fue el de enfermedad leve con obstrucción leve, no tomaron en cuenta la frecuencia de exacerbaciones.

## **Planteamiento del problema.**

La EPOC representa un reto en el sector salud a nivel mundial, es una de las principales causas de mortalidad, morbilidad, impacto social y económico en salud, no sólo en nuestro país, sino en el ámbito internacional<sup>18</sup> y se prevé que para el 2030, haya escalado en las causas de muerte a nivel mundial, siendo la tercera causa de muerte en nuestro país con una prevalencia del 8%, al menos dos lugares, en estudios recientes se encontró que la prevalencia de EPOC es ahora casi igual en hombres y mujeres, probablemente reflejando los patrones cambiantes del tabaquismo<sup>36</sup>.

Es importante caracterizar e identificar los factores ex posicionales y el daño ocasionado en la vía aérea en pacientes con EPOC, ya que impacta en el pronóstico y tratamiento de esta enfermedad.<sup>5</sup> Con la evaluación cuantitativa tomográfica se puede obtener información cuantitativa y reproducible sobre la afección pulmonar de cada paciente y dar un seguimiento objetivo en caso de presentar progresión de la enfermedad y/o gravedad de síntomas, así como predecir presencia de exacerbaciones, proporcionar información sobre enfermedades concomitantes importantes y puede utilizarse para planificar estrategias de intervención para pacientes con enfermedad grave en pacientes con EPOC.

Esta nueva forma de evaluación de las imágenes tomográficas por volumetría pulmonar puede caracterizar más adecuadamente el fenotipo de esta población para ofrecer un tratamiento dirigido, ya que la población de pacientes con EPOC no presentan un fenotipo puro, suelen tener afección múltiple, tanto de parénquima como de vía aérea, lo que habla de la heterogeneidad de la enfermedad.

## **Justificación.**

El INER, el cual es un centro de referencia a nivel nacional, cuenta con un equipo novedoso de alta tecnología que permite evaluar de una forma más precisa las diferentes enfermedades que inciden en el parénquima pulmonar. Una de ellas es el enfisema y los cambios en el grosor de la vía aérea, entidad que presentan en forma significativa los pacientes con EPOC que han fumado y han estado expuestos a humo de biomasa.

Aún no está estandarizado, ni se cuenta con la experiencia suficiente, así como el equipo necesario a nivel nacional, para realización de rutina de volumetría pulmonar en paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, independientemente de la exposición que presenten. La volumetría pulmonar es una modalidad de imagenología no invasiva que proporciona información adicional sobre estructuras y parámetros pulmonares fisiopatológicos, conduciendo a una mejor comprensión de la enfermedad variabilidad y mejor caracterización de fenotipos en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, lo que nos da la posibilidad de clasificar mejor a nuestros pacientes para así poder ofrecer un tratamiento dirigido.

Además con la volumetría pulmonar se podrá obtener de manera cuantitativa y objetiva los cambios en vía aérea y presencia de enfisema para dar un seguimiento objetivo en caso de presentar progresión de la enfermedad y/o componente vascular asociado. También se podrá determinar si el enfisema es homogéneo o heterogéneo de manera más precisa y así determinar decisiones quirúrgicas en pacientes que se benefician.

### **Pregunta de investigación.**

¿Cuáles son los hallazgos morfológicos y fenotipos encontrados por tomografía evaluada de forma cuantitativa (volumetría pulmonar) en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica expuestos a humo de biomasa o a tabaco?

### **Hipótesis alternativa.**

Los pacientes con EPOC por exposición a tabaco tienen mayor grado de enfisema (>35%) evaluado por tomografía cuantitativa que los pacientes con EPOC por exposición a biomasa; en cambio los pacientes con exposición por biomasa presentarán cambios predominantemente en el grosor de la vía aérea (>1.75mm) y atrapamiento aéreo que los pacientes expuestos al tabaco.

### **Hipótesis nula.**

No existe diferencia en afección de vía aérea y presencia de enfisema entre ambos grupos.

## **Objetivos.**

### **Primario:**

Comparar la estructura pulmonar y caracterizar los fenotipos tomográficos observados por volumetría pulmonar en los pacientes con EPOC expuestos a humo de tabaco y expuestos a humo de biomasa.

### **Secundario:**

Evaluar el grado de grosor bronquial por la medición objetiva del bronquio.

Correlacionar las diferentes mediciones de volumetría pulmonar con la espirometría, DLCO, caminata de 6 minutos y cuestionarios de calidad de vida (CAT y St George) en pacientes con EPOC e índice basa de disnea con exposición a tabaco y exposición a biomasa.

## **Material y Métodos.**

### **A) Lugar del estudio**

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Dr. Ismael Cosío Villegas”. Será un solo centro, los pacientes serán aquellos pertenecientes a la Clínica de EPOC y a la Cohorte de pacientes con EPOC del Departamento de Investigación en EPOC y Tabaquismo.

### **B) Tipo de estudio y diseño general.**

Observacional prospectivo transversal con dos grupos de pacientes con diagnóstico de EPOC expuestos a tabaco y biomasa.

### **C) Descripción de la población de estudio**

Pacientes con diagnóstico de EPOC que pertenezcan a la Cohorte de la Clínica de EPOC, que tengan como factor de riesgo un índice tabáquico de  $\geq 10$  paquetes/año o un índice de exposición a humo de leña  $\geq 100$  horas/año.

### **D) Criterios de inclusión y exclusión**

#### **Criterios de Inclusión:**

- Edad 40-80 años.
- Hombres o mujeres (no embarazadas).
- Pacientes con diagnóstico de EPOC de acuerdo a los lineamientos GOLD 2020, secundario a exposición al humo de leña o tabaco, con un VEF1  $\geq 30\%$ .
- Índice de exposición a humo de leña (IEHL)  $\geq$  a 100 horas-año, o índice de tabaquismo  $\geq$  a 10 paquetes/año.
- Que puedan realizar las pruebas de función pulmonar satisfactoriamente.
- Sin contraindicaciones para alguna prueba de función pulmonar o de ejercicio.
- Sin contraindicación para realizar densitometría pulmonar.

- EPOC estable (sin historia de exacerbaciones en las últimas 4 semanas previas a la inclusión al estudio).

#### **Criterios de Exclusión:**

- Embarazo o lactancia.
- Historia de asma en la infancia, bronquiectasias clínicamente significativas, tuberculosis, exacerbación reciente de EPOC o infección respiratoria o anomalía cardiovascular que contraindique las pruebas de función pulmonar.

#### **Métodos y definiciones operacionales:**

- a. Medición de Espirometría simple y con broncodilatador:** Se realizó en un equipo NDD EasyOne Pro LAB (nDD Medical Technologies, Zurich, Suiza), por medio de espirometría ultrasónica, siguiendo el procedimiento recomendado por el estándar unificado ATS/ERS 2005; se usarán las ecuaciones de referencia de Pérez-Padilla y cols. del estudio PLATINO, los cuales son muy similares a los descritos para mexico-americanos del estudio NHANES III.
- b. Medición de Difusión de Monóxido de Carbono:** Se realizó en un equipo NDD EasyOne Pro LAB (nDD Medical Technologies, Zurich, Suiza), siguiendo el procedimiento recomendado por el estándar unificado ATS/ERS 2005
- c. Caminata de 6 minutos:** Esta se realizó en un pasillo dedicado para esta prueba en el DITABE, de 30 metros de largo y marcado cada metro. La prueba se hace siguiendo los estándares unificados del consenso ATS/ERS 2014 por Holland y cols.
- d. Cuestionario de calidad de vida de St George:** Se usó el cuestionario traducido al español por Ferrer y cols, en 1993.
- e. Índice basal de disnea:** Se usó la escala de Malher de 1984.

- f. **Cuestionario CAT:** Se usó el cuestionario COPD Assessment test desarrollado por PW Jones de 2009.
- g. **Tomografía:** Se les realizó tomografías con SIEMENS SOMATOM definition AS, en fase simple, técnica helicoidal, fase inspiratoria y espiratoria forzada, kernel 45Fmedio, en donde se cuantifican unidades Hounsfield -950 para enfisema, -856 UH para la evaluación de atrapamiento aéreo en fase espiratoria; se llevaron a cabo mediciones estandarizadas de la vía aérea (cuarta y quinta generación bronquial de lóbulos superiores) y del parénquima pulmonar. Se realizó la evaluación visual y cuantitativa del fenotipo morfológico por un radiólogo experto, determinando cuatro fenotipos:
- a. **Enfisema:** > 35% enfisema, sin cambios en la pared bronquial.
  - b. **Vía aérea:** > 1.75 mm de grosor de pared bronquial, sin presencia de enfisema.
  - c. **Mixto predominantemente enfisema:** > 35% de enfisema con engrosamiento de pared bronquial < 1.75mm.
  - d. **Mixto predominantemente vía aérea:** < 35% enfisema con grosor de la pared mayor de 1.75mm.
- h. **El post -proceso con equipo syngo. vía pulmo 3D se cuantificará de la siguiente forma:**
1. Porcentaje de baja densidad: porcentaje de vóxeles igual o menor a -950 UH en inspiración en TC.
  2. Porcentaje de aire atrapado: porcentaje de vóxeles igual o menor a -856 UH en espiración en TC.
  3. Volumen en inspiración de cada hemitórax.
  4. Grosor de la pared bronquial del bronquio del segmento apical derecho y del bronquio apico-posterior izquierdo. Valor determinado de 1.75mm.

## **Análisis estadístico.**

Los datos obtenidos de las mediciones mencionadas se recopilaron en una base de datos en el programa Microsoft Excel para su posterior análisis. El análisis estadístico final se realizó en el programa estadístico STATA 15.1.

Se utilizó una prueba de normalidad basada en asimetría y curtosis para conocer la distribución de las variables, además de considerarse el número de observaciones por grupo. En base a ello, se describieron utilizando medianas y rangos intercuartiles por distribución no normal, o media y desviación estándar para distribución normal. Se realizó comparación entre grupos (exposición a tabaco o a humo de leña), por medio de U de Mann Whitney o t de student para muestras independientes de acuerdo con la distribución de la variable. Se buscó además la asociación entre variables por medio de correlación, por medio de la r de Pearson o la rho de Spearman. Los resultados se reportan considerándose significativa una p menor de 0.05.

El tamaño de la muestra se eligió a conveniencia con una N de 33 sujetos. El Estudio fue aprobado por el comité de ética.

.

## Resultados.

Se reclutaron un total de 33 pacientes del mes de marzo al mes de Julio del 2020 de la cohorte de EPOC del departamento de Tabaquismo, en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”; de los 33 pacientes, 13 (39.3%) pacientes tenían exposición a humo de leña y 20 (60.6%) exposición a tabaco con una edad promedio de 70 años, en pacientes con exposición a biomasa el sexo predominante fue el femenino y en pacientes con exposición a tabaco el sexo predominante fue el masculino ( $P=0.03$ ), los pacientes con EPOC y exposición a biomasa tuvieron tendencia a ser de menor estatura ( $P=0.0004$ ) y menor peso ( $P=0.006$ ), la saturación por pulsioximetría fue menor en pacientes expuestos a tabaco, sin significancia estadística. Ambos grupos presentaron hipoxemia al aire ambiente. Tabla 1.

Tabla 1. Características demográficas			
	Biomasa (13) Medianas y rangos intercuartiles	Tabaquismo (20) Medianas y rangos intercuartiles	Valor de $p^a$
Edad (años)	71 (67 - 76)	69.5 (65 - 72)	0.3
Género (M <sup>b</sup> )	2 (15%)	11 (55%)	0.03
Peso (kg)	58 (48 - 70)	78(61 - 84)	0.006
Talla (metros)	1.48 (1.41 - 1.52)	1.64 (1.53 - 1.67)	0.0004
IMC <sup>c</sup>	26 (23 - 29)	28 (26 - 30)	0.32
Temperatura (°C)	36.5 (36.3 - 36.7)	36.5 (36 - 36.5)	0.51
Frecuencia respiratoria (rpm)	22 (20 - 22)	22 (20 - 22)	0.92
Frecuencia cardíaca (lpm)	77 (67 - 80)	77 (69 - 86)	0.61
Tensión arterial sistólica (mmHg)	120 (119 - 138)	125 (114 - 140)	0.97
Tensión arterial diastólica (mmHg)	75 (69 - 80)	79 (72 - 85)	0.25
Saturación de oxígeno %	89 (86 - 90)	87 (85.5 - 90)	0.64
Paquetes- año		62 (41 - 105)	

Índice exposición a biomasa (horas-año)	270 (220 - 384)		
a. medida con U de Mann- Whitney; b. M: masculino, c. IMC: índice de masa corporal			

Los pacientes con EPOC y exposición a biomasa tuvieron peor percepción en la calidad de vida con mayor puntuación en el índice de CAT, comparado con pacientes con tabaquismo (15.5 puntos), aunque no fue estadísticamente significativo, así como mayor puntuación en el cuestionario de St. George con 49 puntos para pacientes con biomasa versus 40 puntos en pacientes con tabaquismo. Tabla 2.

Los pacientes con EPOC y exposición a biomasa presentaron mayores síntomas, con mayor disnea mMRC 2 (P=0.06), sin diferencia significativas en el índice basal de disnea. Tabla 2.

Tabla 2. Cuestionarios de calidad de vida y evaluación de disnea.			
	Biomasa (13) Medianas y rangos intercuartiles	Tabaquismo (20) Medianas y rangos intercuartiles	Valor de p <sup>a</sup>
mMRC <sup>b</sup>	2 (2 – 3)	1 (1 - 2)	0.06
BDI <sup>c</sup>	6 (6 – 7)	6 (3 – 9)	0.61
Saint George <sup>d</sup> 8 puntaje total)	49 (42 – 63)	40.5 (16 – 54)	0.05
CAT <sup>e</sup>	17 (14 - 21)	15.5 (6.5 – 22)	0.44
a. medida con U de Mann- Whitney, b. mMRC: Modified Medical Research Council, c. BDI Índice de disnea basal, d. Cuestionario respiratorio de Saint George, e. CAT: COPD Assessment test.			

En los valores de espirometría se observó obstrucción en ambos grupos de pacientes, en sujetos expuestos a biomasa se observó una obstrucción moderada (P=0.03) con mejor respuesta a broncodilatador, los pacientes expuestos a tabaco presentaron obstrucción grave sin respuesta significativa a broncodilatador (P=0.04) Tabla 3.

Tabla 3. Valores espiro métricos.			
	Biomasa (13) Medianas y rangos intercuartiles	Tabaquismo (20) Medianas y rangos intercuartiles	Valor de p <sup>a</sup>
FEV1/FVC	0.54 (0.49 - 0.66)	0.53 (0.45 - 0.57)	0.28
FEV1 pre (litros)	0.91 (0.86 - 1.44)	1.16 (0.80 - 1.77)	0.46
FEV1 pre (% predicho)	69 (44 – 79)	47.5 (40.5 – 61)	0.03
FVC pre (litros)	1.72 (1.69 - 2.47)	2.2 (1.75 - 3.19)	0.11
FEV1 post (litros)	0.97 (0.92 - 1.74)	1.26 (0.97 - 1.44)	0.54
FEV1 post (% predicho)	71 (46 – 93)	51.5 (45 - 63.5)	0.04
a. medida con U de Mann- Whitney			

En la caminata de seis minutos se observó mayor distancia recorrida en metros en el grupo de tabaco versus en grupo de biomasa sin significancia estadística. En la difusión de monóxido de carbono se observó que los pacientes con exposición de biomasa tenían una difusión normal ajustada por altitud comparado con el grupo de tabaco en donde se observó una difusión de monóxido de carbono disminución moderada (P= 0.007) y al hacer el ajuste por altitud con disminución leve (p=0.0056) Tabla 4.

Tabla 4. Caminata de seis minutos y difusión de monóxido de carbono.			
	Tabaco Medianas y rangos intercuartiles	Biomasa Medianas y rangos intercuartiles	Valor de p
<b>Caminata de seis minutos</b>			
Distancia en caminata(metros)	390 (319 - 489)	311 (294 - 371)	0.1
<b>Difusión de monóxido de carbono</b>			
<sup>a</sup> DLCO absoluto	15.1 (12.6 - 17.4)	21.5 (12.6 - 22.1)	0.23
DLCO porcentaje de predicho	63 (58 - 74)	99 (82 - 106)	0.007
DLCO absoluto ajustado	13.4 (11.2 - 15.4)	19 (11.1 - 19.6)	0.25
DLCO porcentaje de predicho ajustado	53 (49 - 66)	87 (72 - 94)	0.006
a. Difusión de monóxido de carbono			

## Resultados de volumetría pulmonar.

Los pacientes con exposición a tabaco tuvieron mayor cantidad de atrapamiento aéreo, así como mayores porcentajes de zonas de baja atenuación con un volumen pulmonar mayor (P=0.003). Tabla 5.

En cuanto a la distribución de zonas de baja atenuación, por lóbulo, en pacientes expuestos a tabaco, se encontró mayor afección de lóbulos superiores con significancia estadística (P=0.04) y lóbulo medio, en pacientes expuestos a biomasa, la zonas con mayor porcentaje de zonas de baja atenuación se encontraron en lóbulo medio, sin diferencias en la distribución en lóbulos superiores e inferiores. Tabla 5.

<b>Tabla 5. Comparación de los hallazgos cuantitativos tomográficos en pacientes con EPOC expuestos a tabaco y biomasa.</b>			
	<b>Biomasa (13)</b> Medianas (rangos intercuartiles)	<b>Tabaquismo (20)</b> Medianas (rangos intercuartiles)	<b>Valor de p<sup>a</sup></b>
<b>Mediciones de vía aérea</b>			
TW (mm) <sup>b</sup>	1.36 (1.21 - 1.64)	1.35 (1.17 - 1.65)	0.97
DI (mm) <sup>c</sup>	2.37 (2.12 - 2.63)	2.47 (2.13 - 2.85)	0.26
AL (mm <sup>2</sup> ) <sup>d</sup>	3.06 (2.76 - 3.93)	3.2 (2.2 - 3.88)	0.02
% atrapamiento de aire (-856 UH)	26 (20 - 52.4)	40.4 (30- 51)	0.25
<b>Mediciones de parénquima pulmonar</b>			
NL % (- 875 --250 UH) <sup>e</sup>	65.7 (59.3 - 67)	64.5 (56.3 - 73.7)	0.46
APM <sup>f</sup>	-855 (-858 - -832)	-852 (-875.5 -820.5)	0.64
%ABA total (-856 y -950 UH) <sup>g</sup>	13.4 (10.8 - 16.2)	17.75 (10.7 - 24.15)	0.10
Índice de enfisema	0.0034 (0.0024 - 0.0044)	0.0032 (0.0018 - 0.0046)	0.87

VPT (ml) <sup>i</sup>	4861 (4144 - 5640)	5438 (4754- 6156)	0.003
<b>Distribución de áreas de baja atenuación por lóbulos (UH-950)</b>			
UL % <sup>j</sup>	15 (12.- 24)	20 (13 – 27)	0.04
UR % <sup>k</sup>	15 (11 – 22)	18 (12 – 30)	0.01
LL % <sup>l</sup>	15 (8 - 22)	15 (8 – 19)	0.68
LR % <sup>m</sup>	13 (8 – 1)	12(8– 24)	0.59
MR % <sup>n</sup>	19 (11.- 21)	20.95 (11 – 25)	0.44

a. medida con U de Mann- Whitney, b. Grosor de la pared, c. diámetro interno, d. área del lumen, e. NL%: porcentaje de pulmón normal, f. densidad media pulmonar, g. %ABA: porcentaje de áreas de baja atenuación, h. %AAA: porcentaje de áreas de alta atenuación, i. Volumen pulmonar total, j. Lóbulo superior izquierdo, k. lóbulo superior derecho, l. lóbulo inferior izquierdo, m. lóbulo inferior derecho, n. lóbulo medio.

El hallazgo tomográfico asociado encontrado con mayor frecuencia en ambos grupos fue la aterosclerosis aórtica y coronaria, no se encontraron bronquiectasias.

Al aplicar la prueba de correlación de Spearman, no se encontró correlación entre la relación FEV1/ FVC y las dimensiones de la vía aérea, se encontró correlación positiva entre el diámetro interno del bronquio con el FEV1 y la FVC, en el resto de medidas de la vía aérea no se encontraron correlaciones. Tabla 6.

<b>Tabla 6. Correlación de Spearman para mediciones de vía aérea con espirometría pre broncodilatador.</b>			
	DI <sup>a</sup> Mm	Al <sup>b</sup> mm2	DT <sup>c</sup> mm
FEV1/ FVC	0.232	0.042	0.056
Valor de p	0.252	0.838	0.784
FEV1 pre (litros)	0.489	0.140	0.274
Valor de p	0.011	0.494	0.175
FEV 1 pre (% predicho)	0.476	0.209	0.042
Valor de p	0.013	0.304	0.838
FVC pre (litros)	0.531	0.256	0.278
Valor de p	0.005	0.206	0.168
FVC pre (%predicho)	0.549	0.237	0.180
Valor de p	0.003	0.242	0.378

a. Diámetro interno, b. área del lumen, c diámetro total.

Al aplicar la prueba de correlación con las mediciones de parénquima pulmonar y valores de espirometría pre broncodilatador se encontró correlación positiva entre

la relación FEV1/FVC y el porcentaje de áreas de baja atenuación, la densidad media pulmonar, el porcentaje de áreas de alta atenuación, el atrapamiento aéreo y la distribución de áreas de densidades menores a 950 UH de lóbulo superior izquierdo, lóbulo inferior izquierdo, lóbulo superior derecho, lóbulo medio, lóbulo inferior derecho, índice de enfisema y volumen pulmonar total ( $p =$  menor a 0.05), también encontramos correlación positiva entre el porcentaje del predicho y litros de FEV1 pre broncodilatador y áreas de baja atenuación, densidad media pulmonar, áreas de alta atenuación, atrapamiento aéreo, distribución de áreas de baja atenuación menor de 950 UH en lóbulo superior e inferior izquierdo, lóbulo superior e inferior derecho, índice de enfisema y volumen pulmonar total. No se encontró correlación entre FVC en litros pre broncodilatador con las mediciones de parénquima pulmonar, a excepción de una correlación positiva con el volumen pulmonar total ( $p =$  menor de 0.05). Tabla 7.

Tabla 7. Correlación de Spearman para mediciones de parénquima pulmonar con espirometría pre broncodilatador.

	ABA <sup>a</sup> %	APM <sup>b</sup>	AAA <sup>c</sup> %	AA <sup>d</sup> %	UL <sup>e</sup> %	LL <sup>f</sup> %	UR <sup>g</sup> %	MR <sup>h</sup> %	LR <sup>i</sup> %	IE <sup>j</sup>	VPT <sup>k</sup> ml
FEV1/ FVC PRE	0.69	0.78	0.57	0.77	0.66	0.71	0.80	0.54	0.68	0.73	0.65
Valor de p	0.001	0	0.002	0	0.0002	0	0	0.003	0.0001	0	0.0003
FEV 1 PRE(litros)	0.475	0.518	0.377	0.52	0.448	0.446	0.613	0.29	0.390	0.454	0.757
Valor de p	0.014	0.006	0.057	0.006	0.021	0.022	0.0009	0.1507	0.048	0.019	0
FEV 1 PRE (% pred)	0.503	0.623	0.346	0.62	0.384	0.552	0.670	0.381	0.584	0.560	0.557
Valor de p	0.008	0.000	0.083	0.000	0.0522	0.003	0.0002	0.054	0.001	0.002	0.003
FVC PRE(litros)	0.200	0.17	0.113	0.17	0.202	0.107	0.345	0.003	0.100	0.104	0.562
Valor de p	0.325	0.406	0.582	0.38	0.321	0.610	0.084	0.985	0.625	0.612	0.002

a. % ABA: porcentaje de áreas de baja atenuación, b. APM: densidad media pulmonar, c. %AAA: porcentaje de áreas de alta atenuación, d. AA: atrapamiento aéreo, e. Lóbulo superior izquierdo, f. lóbulo inferior izquierdo, g. lóbulo superior derecho, h. lóbulo medio, i. lóbulo inferior derecho, j. índice de enfisema, k. volumen pulmonar total.

En valores espirométricos pos broncodilatador no encontramos correlación significativa entre mediciones de vía aérea y relación FEV1/FVC, sin embargo encontramos correlación negativa media entre el grosor de la pared bronquial y el FEV1 en litros, porcentaje del predicho y el FVC en litros ( $p =$  menor de 0.05). Tabla 8.

Tabla 8. Correlación de Spearman para mediciones de vía aérea con espirometría pos broncodilatador.

	TW <sup>a</sup> mm	DI <sup>b</sup> mm	AL <sup>c</sup> mm <sup>2</sup>	DT <sup>d</sup> mm
FEV 1 / FVC POST	-0.195	0.006	0.086	0.017
Valor de p	0.284	0.970	0.637	0.925
FEV 1 POST (litros)	-0.463	0.028	0.055	-0.116
Valor de p	0.007	0.875	0.765	0.527
FEV 1 POST (% predicho)	-0.408	-0.121	-0.009	-0.219
Valor de p	0.020	0.506	0.958	0.228
FVC POST (litros)	-0.366	0.22	0.157	-0.059
Valor de p	0.039	0.226	0.388	0.744

a. Grosor de la pared, b. Diámetro interno, c. área del lumen, d. diámetro total.

Se encontró correlación media negativa entre la relación FEV1/FVC pos broncodilatador con el porcentaje total de áreas de baja atenuación, atrapamiento aéreo, porcentaje de áreas de baja atenuación (-950 UH) en lóbulo superior e inferior izquierdo, lóbulo superior e inferior derecho, lóbulo medio e índice de enfisema (p= menor de 0.05). En cuanto al porcentaje del predicho del FEV1 pos broncodilatador se encontró correlación media negativa el con porcentaje total de áreas de baja atenuación, atrapamiento aéreo, en el porcentaje de lóbulo superior e inferior izquierdo e índice de enfisema (p= menor de 0.05). No se encontró correlación en FVC y mediciones de parénquima pulmonar. Tabla 9.

Tabla 9. Correlación de Spearman para mediciones de parénquima pulmonar con medición de espirometría pos broncodilatador

	ABA <sup>a</sup> %	APM <sup>b</sup>	AAA <sup>c</sup> %	AA <sup>d</sup> %	UL <sup>e</sup> %	LL <sup>f</sup> %	UR <sup>g</sup> %	MR <sup>h</sup> %	LR <sup>i</sup> %	IE <sup>j</sup>	VPT <sup>k</sup> ml
FEV1/ FVC POS	-0.666	0.427	0.199	-0.631	-0.665	-0.627	-0.490	-0.515	-0.536	-0.479	-0.163
Valor de p	0	0.013	0.265	0.0001	0	0.0002	0.003	0.005	0.002	0.004	0.364
FEV 1 POS(litros)	-0.263	0.090	-0.045	-0.361	-0.227	-0.403	-0.087	-0.234	-0.213	-0.486	0.376
Valor de p	0.138	0.614	0.803	0.042	0.203	0.024	0.643	0.231	0.257	0.004	0.030
FEV 1 POS (% pred)	-0.472	0.200	0.154	-0.455	-0.469	-0.452	-0.292	-0.366	-0.313	-0.349	-0.121

Valor de p	0.005	0.264	0.391	0.008	0.005	0.010	0.099	0.055	0.092	0.0465	0.491
FVC POS(litros)	0.114	-0.163	-0.188	-0.023	0.173	-0.082	0.235	0.015	0.025	-0.314	0.749
Valor de p	0.526	0.363	0.292	0.897	0.333	0.657	0.186	0.937	0.894	0.074	0

a. % ABA: porcentaje de áreas de baja atenuación, b.APM: densidad media pulmonar, c. %AAA: porcentaje de áreas de alta atenuación, d. AA: atrapamiento aéreo, e. Lóbulo superior izquierdo, f. lóbulo inferior izquierdo, g. lóbulo superior derecho, h. lóbulo medio, i. lóbulo inferior derecho, j. índice de enfisema, k. volumen pulmonar total.

En la correlación de mediciones de vía aérea con sintomatología y calidad de vida, se encontró correlación positiva entre el grosor de la pared y el mMRC ( $p=0.02$ ), en el resto de mediciones no se encontró relación estadísticamente significativa. Tabla 10.

**Tabla 10. Correlación de Spearman para mediciones de vía aérea y sintomatología / calidad de vida.**

	TW <sup>a</sup> (mm)	DI <sup>b</sup> (mm)	AI <sup>c</sup> (mm <sup>2</sup> )	DT <sup>d</sup> (mm)
mMRC <sup>e</sup>	0.435	-0.166	-0.062	0.146
Valor de P	0.026	0.416	0.762	0.474
St. George	0.261	-0.275	-0.006	0.001
Valor de P	0.197	0.173	0.974	0.992
BDI <sup>f</sup>	-0.087	-0.041	-0.129	-0.119
Valor de P	0.670	0.839	0.527	0.562

a. Grosor de la pared, b. Diámetro interno, c. área del lumen, d. diámetro total, e. Modified Medical Research Council, f. BDI Índice de disnea basal.

En cuanto a correlaciones entre mediciones de parénquima pulmonar con sintomatología y calidad de vida, se encontró correlación negativa media entre áreas de -950 UH en lóbulo superior e inferior izquierdo, mayor puntaje de mMRC y volumen pulmonar total ( $p=$  menor de 0.05); se encontró también correlación de escala de St George con áreas de baja atenuación de lóbulo superior izquierdo y volumen pulmonar total ( $p=$  menor de 0.05), el índice basal de disnea únicamente se correlacionó negativamente con el atrapamiento aéreo ( $p= 0.04$ ). Tabla 11.

**Tabla 11. Correlación de Spearman para mediciones de parénquima pulmonar y sintomatología / calidad de vida.**

	ABA <sup>a</sup> %	AP M <sup>b</sup>	AAA <sup>c</sup> %	AA <sup>d</sup> %	UL <sup>e</sup> %	LL <sup>f</sup> %	UR <sup>g</sup> %	MR <sup>h</sup> %	LR <sup>i</sup> %	IE <sup>j</sup>	VPT <sup>k</sup> ml
MMR C	-0.35	0.39	0.21	-0.03	-0.38	-0.40	-0.23	-0.29	-0.36	-0.06	-0.48
Valor de p	0.07	0.04	0.29	0.87	0.04	0.04	0.25	0.14	0.06	0.76	0.01

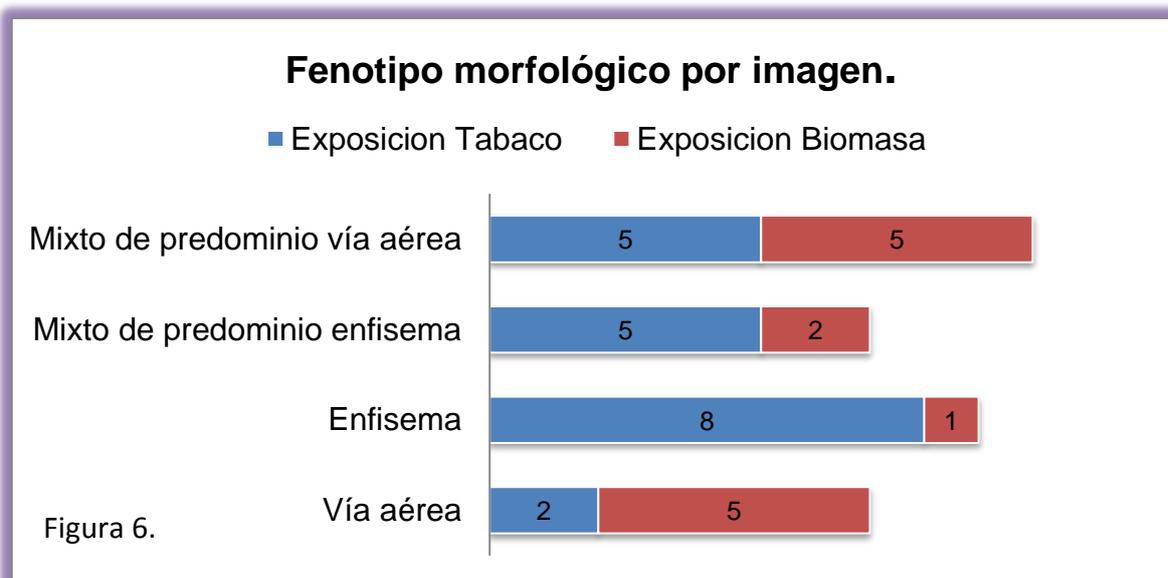
St. Geor ge	-0.36	0.30 62	0.04 39	-0.08	-0.42	-0.34	-0.27	-0.37	-0.33	-0.21	-0.53
Valor de p	0.06	0.12	0.83	0.66	0.02	0.08	0.16	0.05	0.09	0.29	0.00
BDI	-0.26	0.11	0.04	-0.40	-0.21	-0.19	-0.20	-0.28	-0.21	-0.17	0.20
Valor de p	0.18	0.57	0.81	0.04	0.29	0.33	0.31	0.15	0.29	0.39	0.32

a. % ABA: porcentaje de áreas de baja atenuación, b. APM: densidad media pulmonar, c. %AAA: porcentaje de áreas de alta atenuación, d. percentil 15, e. AA: atrapamiento aéreo, f. Lóbulo superior izquierdo, g. lóbulo inferior izquierdo, h. lóbulo superior derecho, i. lóbulo medio, j. lóbulo inferior derecho, k. índice de enfisema, l. volumen pulmonar total.

### Fenotipos.

Los fenotipos tomográficos de los 33 pacientes, se establecieron de la siguiente forma (figura 6): fenotipo vía aérea 7 pacientes en total (21.2%); 2 pacientes con exposición a tabaco y 5 pacientes con exposición a biomasa; fenotipo enfisema 9 pacientes en total, 8 pacientes con exposición a tabaco y 1 paciente con exposición a biomasa (27.2%); fenotipo mixto predominantemente enfisema 7 pacientes en total, 5 pacientes con exposición a tabaco y 2 pacientes con exposición a biomasa (21.2%) y fenotipo mixto predominantemente vía aérea 10 pacientes en total, 5 pacientes con exposición a biomasa y 5 pacientes con exposición a biomasa(30.3%).

En los paciente con exposición a biomasa el fenotipo predominante fue de vía aérea y en paciente con exposición a tabaco el fenotipo predominante fue enfisema ( $p < 0.04$ ).



## **Discusión.**

En este estudio no encontramos diferencias estadísticamente significativas en presencia de enfisema, ni afección de vía aérea en pacientes con EPOC con exposición a tabaco versus a pacientes con EPOC y exposición a biomasa. Está bien descrito que los pacientes con exposición a biomasa presentan mayor afección de vía aérea, por hallazgos de autopsia (Rivera) con aumento en el grosor de la pared bronquial y mayor atrapamiento aéreo (Pat Camp). En cambio los pacientes expuestos a tabaco tienden a presentar mayor índice de enfisema; probablemente nuestros resultados reflejen la heterogeneidad de la enfermedad. Cuando clasificamos a nuestra población en los 4 fenotipos establecidos, a pesar de encontrar que los pacientes con exposición a tabaco tuvieron una tendencia a estar en el grupo de enfisema y los pacientes expuesto a biomasa, tendencia fue a estar en el grupo de vía aérea, no presentaron un patrón puro. Aproximadamente el 50% de la población total presento un patrón mixto. Peor calidad de vida y mayor sintomatología (disnea), estuvo presente en los pacientes expuestos a biomasa, los cuales presentaron menor área de lumen, diámetro interno menor y menor porcentaje de atrapamiento aéreo, así como menor volumen pulmonar total y mayor afección por lóbulos en lóbulo medio, sin diferencia en índice de enfisema, en las pruebas de función respiratoria, con obstrucción moderada y mejor respuesta a broncodilatadores, comparados con los pacientes con exposición a tabaco, el grupo de tabaquismo tuvo mejor resistencia en la prueba de caminata de seis minutos, sin embargo presentaron disminución leve de DLCO estadísticamente significativo; esto fue similar a lo encontrado por Camp y Ramírez-Venegas<sup>14</sup>, en donde se observó una diferencia, aunque sin significancia estadística fue en el porcentaje de atrapamiento aéreo, presente en mayor proporción en pacientes con exposición a tabaco, lo que no coincide con la literatura consultada. La talla, la cual es menor en el grupo de pacientes expuestos a biomasa, es una variable que hay que tomar en cuenta por el tamaño pulmonar y a su vez el tamaño de las vías respiratorias, lo que podría resultar en no presentar diferencias significativas en el tamaño de la vía aérea. El tamaño de la muestra puede influir en la no significancia estadística en las mediciones de la vía aérea; en este estudio no se tomó en cuenta la presencia de exacerbaciones.

Al aplicar el coeficiente de correlación de Spearman se encontró que entre mayor diámetro interno del bronquio mayor FEV1 y FVC pre broncodilatador, el FEV1 pos broncodilatador fue mayor en relación a menor grosor de la pared bronquial, en medidas de parénquima pulmonar se encontró que a mayor porcentaje de áreas de baja atenuación mejoría en relación FEV1/FVC; en mediciones pos broncodilatador encontramos que a mayor áreas de baja atenuación, atrapamiento aéreo e índice de enfisema menor relación FEV1/ FVC y porcentaje de FEV1. La disnea fue mayor en paciente con mayor grosor de la pared bronquial y peor calidad de vida mostraron los pacientes con mayor porcentaje de áreas de baja atenuación.

En la actualidad no es suficiente solo clasificar a los pacientes como fenotipo enfisematoso y de predominio de vía aérea, con la tomografía cuantitativa es viable fenotipificar para clasificar de manera más precisa a nuestra población de pacientes con EPOC. Esto nos daría la oportunidad de realizar ensayos clínicos aleatorizados para ofrecer distintos tratamientos basados en el fenotipo específico en cada paciente, pudiendo experimentar con tratamientos antiinflamatorios dirigidos en el caso específico de pacientes con afección de vía aérea; ya se ha demostrado en múltiples estudios que la presencia de más del 35% de enfisema y engrosamiento de la vía aérea se asocia con aumento en la mortalidad.

Hay algunos estudios en donde se proponen clasificaciones para fenotipificar a los pacientes con EPOC, sin embargo aún no se llega a un consenso sobre la clasificación más precisa, de acuerdo a las características tomográficas y clínicas.

Aunque no están bien estudiadas las consecuencias específicas, debidas a los componentes de humo de biomasa y el humo de tabaco, los cuales son múltiples y muy distintos entre sí, hay que considerar también la edad de inicio de exposición a biomasa, que suele ser la mayoría de las veces en la adolescencia o en la niñez en algunos hogares de bajos recursos, comparado con la exposición a tabaco que suele ser en la edad adulta. Habrá que estudiar el impacto que tienen los componentes de cada una de las exposiciones para la afección de la vía aérea.

No se encontraron bronquiectasias como hallazgo asociado, lo cual está bien descrito en pacientes con estadios severos de la enfermedad, en algunas estudios

se han encontrado hasta en 50% de los pacientes<sup>37, 38</sup>, probablemente debido a la severidad de presentación de nuestra cohorte, no fue un hallazgo asociado presente.

En el último conceso de hipertensión pulmonar (HP) en 2018 se señaló que en el grupo de HP asociado a enfermedad pulmonar obstructiva crónica, aún no está bien establecido el tratamiento adecuado para este grupo de pacientes; hasta el 90% pacientes con EPOC GOLD IV tiene mPAP > 20 mmHg, la mayoría entre 20 y 35 mmHg y aproximadamente del 1 al 5% de los pacientes con EPOC, independientemente del estadio clínico tienen mPAP > 35– 40 mmHg en reposo, al realizar ejercicio se observó que la presión media de la arteria pulmonar aumentaba de manera abrupta asociado a la pérdida de vasculatura pulmonar, distensibilidad vascular y / o capacidad de reclutamiento de vasos. Se ha establecido previamente que la presencia de HP tiene una asociación más fuerte con la mortalidad en la EPOC que otros parámetros como FEV1, un diámetro agrandado de la arteria pulmonar, detectado por TC, predice la hospitalización debido a una exacerbación aguda de la EPOC <sup>39</sup>; la tomografía cuantitativa podría también ayudarnos a caracterizar a este grupo de pacientes con HP y EPOC, para así considerar candidatos a ingresar a ensayos clínicos aleatorizados y poder determinar si se benefician o no de alguna terapia dirigida para HP.

Aún se requiere más experiencia y uso rutinario de la volumetría pulmonar como herramienta diagnóstica en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, para confirmar que la tomografía cuantitativa es un biomarcador confiable y una herramienta útil para el seguimiento y estudio de esta población de pacientes.

### **Limitaciones.**

El análisis de la distribución de los grupos por fenotipo está limitado, así como las mediciones de vía aérea y parénquima pulmonar por la cantidad de pacientes incluidos.

## **Conclusiones.**

La evaluación cuantitativa tomográfica se ha convertido en una herramienta útil, proporciona parámetros de referencia reproducibles para la fenotipificación de los pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

Se observa en nuestra población de estudio una tendencia de paciente expuestos a tabaco a presentar enfisema y tendencia a presentar afección de vía aérea en pacientes expuestos a biomasa, sin embargo no se observó significancia estadística por las limitaciones del estudio.

## Referencias bibliográficas.

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2020 report).
2. L, Naghavi. M, Foreman, Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380 (9859):2095-128.
3. Organización Mundial de la Salud reporte 2016. Página web: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
4. M. Varmaghani, M. Dehghani, Global prevalence of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis *EMHJ* – Vol. 25 No. 1 – 2019.
5. C. Mathers, D. Loncar, Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030, *Projections of Global Mortality*, November 2006 | Volume 3 | Issue 11 | e442.
6. R. Pérez-Padilla, A. Menezes, Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Latin America *Annals of Global Health*. 2019; 85(1): 7, 1–11.
7. A. Ramírez-Venegas, M. Velázquez-Uncal, Prevalence of COPD and respiratory symptoms associated with biomass smoke exposure in a suburban area, *International Journal of COPD* 2018:13 1727–1734.
8. Y. Zhou, Y. Zou, Lung Function and Incidence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease after Improved Cooking Fuels and Kitchen Ventilation: A 9-Year Prospective Cohort Study, *PLOS Medicine*, March 2014 | Volume 11 | Issue 3 | e100162.

9. A. Sana, Serge M. Somda, Chronic obstructive pulmonary disease associated with biomass fuel use in women: a systematic review and metaanalysis, *BMJ Open Resp Res* 2018;5:e000246. doi:10.1136/bmjresp-2017-000246.
10. Rogelio Pérez-Padilla MD,<sup>1</sup> Alejandra Ramirez-Venegas, Clinical Characteristics of Patients With Biomass Smoke-Associated COPD and Chronic Bronchitis, *Chronic Obstructive Pulmonary Diseases: Journal of the COPD Foundation* Volume 1 • Number 1 • 2014.
11. Goddard PR, Nicholson EM, Laszlo G, et al. Computed tomography in pulmonary emphysema. *Clin Radiol* 1982; 33: 379–387.
12. Rivera RM, Cosio MG, Ghezzi H, et al. Comparison of lung morphology in COPD secondary to cigarette and biomass smoke. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12: 972–977
13. R. Rivera, M. Cosio, R. Pérez-Padilla Comparison of lung morphology in COPD secondary to cigarette and biomass smoke, *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008 Aug;12(8):972-7. PMID: 18647460.
14. Pat G. Camp, Alejandra Ramírez-Venegas COPD phenotypes in biomass smoke versus tobacco smoke-exposed Mexican women, *Eur Respir J* 2014; 43: 725–734.
15. Martinez CH, Chen YH, Westgate PM et al (2012) Relationship between quantitative CT metrics and health status and BODE in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 67:399–406.
16. Edoardo Cavigli, Gianna Camiciottoli, Stefano Diciotti, Ilaria Orlandi, Cheti Spinelli, Eleonora Meoni, Luca Grassi. Whole-lung densitometry versus visual assessment of emphysema. *Eur Radiol* (2009) 19: 1686–1692.

17. Ostridge K, Wilkinson TM. Present and future utility of computed tomography scanning in the assessment and management of COPD. *Eur Respir J*. 2016 Jul;48(1):216-28. doi: 10.1183/13993003.00041-2016. Epub 2016 May 26. PMID: 27230448
  
18. J. Vikgren, M. Khalil, Visual and Quantitative Evaluation of Emphysema: A Case-Control Study of 1111 Participants in the Pilot Swedish CArdioPulmonary BioImage Study (SCAPIS), *Academic Radiology*, 2020-05-01, Volumen 27, Número 5, Páginas 636-643
  
19. Wassim W. Labaki<sup>1</sup>, Carlos H. Martinez. The Role of Chest Computed Tomography in the Evaluation and Management of the Patient with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, December 1 2017, Volume 196 Number 11.
  
20. Kristoffer Ostridge, Tom M.A. Wilkinson, Present and future utility of computed tomography scanning in the assessment and management of COPD. *Eur Respir J* 2016; 48: 216–228.
  
21. N. Tanabe, S. Muro, et al. Emphysema distribution and annual changes in pulmonary function in male patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2012; 13: 31.
  
22. Mohamed Hoesein FAA, van Rikxoort E, van Ginneken B, et al. Computed tomography-quantified emphysema distribution is associated with lung function decline. *Eur Respir J* 2012; 40: 844–850.
  
23. Mario Mascalchi, Gianna Camiciottoli, Stefano Diciotti. Lung densitometry: why, how and when. *J Thorac Dis* 2017;9(9):3319-3345.

24. Martinez CH, Chen YH, Westgate PM et al (2012) Relationship between quantitative CT metrics and health status and BODE in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 67:399–406.
25. Ostridge and t.M.A. Wilkinson Present and future utility of computed tomography scanning in the assessment and management of COPD. *Eur Respir J* 2016; 48:216–228.
26. Dournes G., Laurent F., Coste Fl., , Dromer C., Blanchard E., Picard F., Baldacci F., Montaudou M., Girodet P. O., Marthan R., Berger P., Computed Tomographic Measurement of Airway Remodeling and Emphysema Advanced Chronic Obstructive Pulmonary Disease Correlation with Pulmonary Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 191, Iss 1, pp 63–70, Jan 1, 2015.
27. Wang, X., Duan, J., Yipeng Du, Shen, N. B., Yuana, H., Trapping volumetric measurement by multidetector CT in chronic obstructive pulmonary disease: Effect of CT threshold. *Med. Phys.* 40 (8), August 2013.
28. O. Mets, M. Schmidt, Diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in lung cancer screening Computed Tomography scans: independent contribution of emphysema, air trapping and bronchial wall thickening, *Respiratory Research* 2013;14(1):59.
29. Coxson HO, Rogers RM, Whittall KP, et al. A quantification of the lung surface area in emphysema using computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 159:851–856.
30. David A. Lynch, MB, John H. M. Austin, MD, James C. Hogg, MD, PhD, Philippe A. Grenier, MD, Hans-Ulrich Kauczor, MD, Alexander A. Bankier, MD. CT-Definable Subtypes of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Statement of the Fleischner Society. *Radiology* 2015; 000:1–14.

31. Washko GR, Criner GJ, Mohsenifar Z, Scirba FC, Sharafkhaneh A, Make BJ, Hoffman EA, Reilly JJ. Computed tomographic-based quantification of emphysema and correlation to pulmonary function and mechanics. *COPD* 2008;5:177–186.
32. H. Koyama, 1y. Ohno. Three-dimensional airway lumen volumetry: comparison with bronchial wall area and parenchymal densitometry in assessment of airway obstruction in pulmonary emphysema. *The British Journal of Radiology*, 85 (2012),1525–1532.
33. M. Han, E. Kazerooni, Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations in the COPD Gene Study: Associated Radiologic Phenotypes *Radiology: Volume 261: Number 1—October 2011*.
34. P. Castaldi, J. Dy, Cluster Analysis in the COPD Gene Study Identifies Subtypes of Smokers with Distinct Patterns of Airway Disease and Emphysema *Thorax*. Author manuscript; available in PMC 2015 May 01.
35. D. Subramanian, S. Gupta, Emphysema- and airway-dominant COPD phenotypes defined by standardised quantitative computed tomography *Eur Respir J* 2016; 48: 92–103.
36. Landis SH, Muellerova H, Mannino DM, et al. Continuing to Confront COPD International Patient Survey: methods, COPD prevalence, and disease burden in 2012-2013. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; 9: 597-611.
37. Patel IS, Vlahos I, Wilkinson TM, et al. Bronchiectasis, exacerbation indices, and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(4):400–407.
38. Martínez-García MA, Soler-Cataluña JJ, Donat Sanz Y, et al. Factors associated with bronchiectasis in patients with COPD. *Chest*. 2011;140(5): 1130–1137.

39. S. Nathan, J. Barbera, Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia, ERS world symposium on pulmonary hypertension, 2018.