



Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). Aspectos radiológicos generales

ÀNGEL GAYETE CARA

Resumen

A pesar de los actuales intentos de clasificar a los pacientes con EPOC de acuerdo a fenotipos, al ser la radiología una técnica morfológica, el estudio radiológico pulmonar de la EPOC lo seguimos dividiendo en sus formas clásicas, enfisema y afectación de la vía aérea.

La radiografía convencional de tórax es la primera exploración utilizada en el estudio de la patología pulmonar. En el caso de la EPOC permite detectar signos, principalmente indirectos, de las fases avanzadas de la enfermedad, pero con una baja sensibilidad y especificidad.

La tomografía computarizada (TC) es la técnica de uso general con mayor precisión para el estudio morfológico del pulmón, con una buena correlación con la anatomía patológica macroscópica y con las pruebas de función respiratoria, permitiendo diferenciar desde

fases precoces entre las diferentes formas de enfisema (centrilobulillar, panlobular y paraseptal) y de afectación de la vía aérea (traqueomalacia, bronquitis crónica, bronquiolitis), así como valorar su distribución, extensión, patologías asociadas y complicaciones.

Se ha intentado valorar cuantitativamente ambas formas de afectación pulmonar y, además de las valoraciones visuales subjetivas, se han definido formas más objetivas de cuantificación, visual o mediante aplicaciones informáticas específicas. La tomografía de coherencia óptica es otra técnica de imagen que permite valoraciones cuantitativas de los cambios sufridos por la vía aérea, tanto morfológicos como fisiológicos y bioquímicos. Su aplicación en el tórax es en el ámbito de la investigación, y no pertenece al campo del Radiodiagnóstico sino al de la endoscopia respiratoria.

ASPECTOS RADIOLÓGICOS GENERALES

Las técnicas de diagnóstico por la imagen permiten evaluar aquellas entidades patológicas que producen alteraciones morfológicas macroscópicas, por lo que pretendemos obtener de ellas la mayor aproximación posible a una correlación con la anatomía patológica macroscópica. Puesto que en la EPOC se producen cambios en la arquitectura del pulmón, es de esperar que la radiología permita su valoración. Los hallazgos radiológicos que podemos obtener en esta enfermedad los dividimos en dos categorías, los correspondientes al enfisema y los de la afectación de la vía aérea; secundariamente, también podremos evaluar la repercusión sobre el árbol arterial pulmonar y, en definitiva, sobre las cavidades cardíacas derechas. Esta división la hacemos con fines prácticos, ya que en realidad ambas categorías acostumbran a coexistir en distintas proporciones, y hablaremos de predominio de enfisema o de predominio de vía aérea.

Las técnicas de diagnóstico por la imagen que utilizamos en la práctica clínica son las habituales en la patología pulmonar, es decir, la radiografía convencional y la tomografía computarizada, siendo la segunda mucho más sensible para la detección y caracterización de la patología.

Enfisema

Los cambios morfológicos característicos de esta patología son la destrucción pulmonar, las bullas y la hiperinsuflación.

RADIOLOGÍA CONVENCIONAL

La radiografía tiene una escasa sensibilidad y especificidad para la detección de enfisema, además de

una importante variabilidad interobservador. Aunque se pueda detectar hiperinsuflación, esta no es sinónimo de EPOC, ya que otras múltiples entidades la pueden causar, como el asma, la bronquiolitis constrictiva, la linfangioleiomiomatosis, la infección por *Pneumocystis jirovecii*. ... Por otra parte, su valoración es subjetiva, ya que no permite cuantificar severidad, con las limitaciones que esto supone para valorar gravedad, evolutividad de la patología en estudios sucesivos, comparación entre pacientes o respuesta al tratamiento.

SIGNOS DIRECTOS

- Las bullas son el único signo directo de enfisema detectable en una radiografía, y se caracterizan por la existencia de amplias áreas de pulmón hiperclaro surcadas por tractos lineales curvilíneos que no corresponden a ninguna estructura anatómica reconocible, y que corresponden a las propias paredes de las bullas (Figura 1); es frecuente que estos signos sean especialmente reconocibles a nivel retroesternal en la proyección lateral. Sin embargo, la escasa resolución de contraste de la radiografía hace que estas alteraciones puedan ser no apreciables¹.

SIGNOS INDIRECTOS

- Vasculares. Se estima que la sensibilidad para detectar estos signos es del 40%² (Figura 2a).
 - Ausencia de vasos. Es el resultado de la destrucción del parénquima pulmonar.
 - Vasoconstricción hipóxica (refleja). Se trata de un reflejo protector que se da en las zonas hipóxicas del pulmón, para redistribuir el flujo sanguíneo a las áreas ventiladas. Se observa como una reducción del calibre vascular, con un afilamiento periférico precoz.

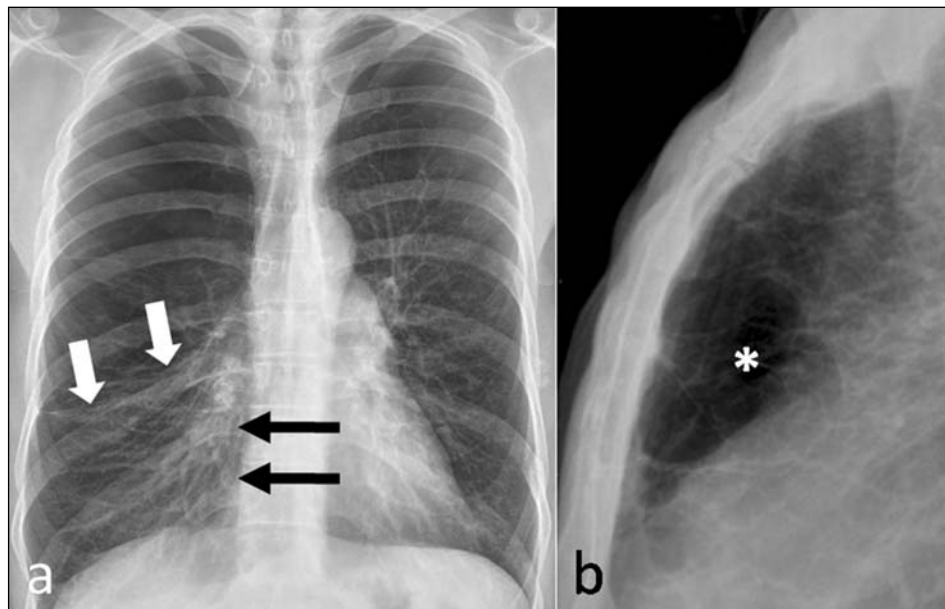


Figura 1.- Enfisema. Signos directos. Bullas. a) Hiperclaridad e hiperinsuflación pulmonar en el lóbulo superior derecho, limitada inferomedialmente por la cisura menor descendida (flechas) y surcada por finos tractos lineales. Se aprecian los signos broncovasculares de la atelectasia del lóbulo inferior. b) Hiperclaridad retroesternal (otro paciente) con superposición de múltiples trazos curvilíneos por bullas (*).

- Hiperinsuflación. Es el resultado de la obstrucción al flujo aéreo, que permite la entrada del aire durante la inspiración pero no su salida normal en la espiración. Por tanto, existirá aumento del volumen pulmonar, que condicionará una disminución de la excursión diafragmática, que en circunstancias normales debe ser superior a tres centímetros. Es más frecuente que las anomalías vasculares, y la combinación de ambas permite el diagnóstico en la mayor parte de los casos con enfermedad moderada o severa⁽¹⁾. Se han descrito múltiples signos radiológicos que son expresión de ese aumento de volumen pulmonar (Tabla I), aunque los que se consideran más específicos son el aplanamiento diafragmático (especialmente en la proyección lateral) y el aumento del espacio retroesternal (Figura 1a y 2). Con frecuencia, la hiperinsuflación pulmonar se acompaña de traqueomalacia (Ver capítulo)..
- Atelectasia. El pulmón normal es una estructura elástica que tiende a retraerse tras su distensión durante la inspiración. La característica heterogeneidad del enfisema pulmonar, con la consiguiente heterogeneidad de su recuperación elástica, es responsable de la formación de atelectasias segmentarias o subsegmentarias en las porciones del pulmón menos afectas, en la vecindad del pulmón más enfisematoso; esto se puede acompañar de desplazamiento de cisuras e hilios. Estas atelectasias han sido clásicamente atribuidas a fenómenos compresivos del pulmón hiperinsuflado sobre el normal; sin embargo, en la actualidad se considera que las atelectasias adyacentes al pulmón enfisematoso no son el resultado de esa compresión,

TABLA I
Signos radiológicos de hiperinsuflación pulmonar.

Aumento del eje craneocaudal

- *Descenso diafragmático.* En condiciones normales, la cúpula del hemidiafragma derecho debe estar por encima del extremo anterior de la 7ª costilla.
- *Aplanamiento diafragmático.*
 - En la PA se considera normal si ≥ 15 mm
 - En la L se considera normal si ≥ 27 mm
- *Inversión diafragmática* (signo de gravedad, con importante repercusión funcional).
- *Aumento de la altura pulmonar* (≥ 30 cm – en el pulmón derecho).
- *Apertura del seno costofrénico.*
- *Visualización de aire por debajo del corazón.*
- *Visualización de las inserciones diafragmáticas* (en condiciones normales la convexidad del diafragma las oculta).

Aumento del eje ánteroposterior

- *Aumento del espacio retroesternal* (≥ 25 mm). Medido en una línea horizontal que va desde la pared posterior del esternón (3 cm caudal a la unión entre el manubrio y el cuerpo) hasta el cayado aórtico.
- *Tórax “en tonel”.* Término que describe la morfología del tórax en casos de aumento severo del su diámetro ánteroposterior.
- *Horizontalización de las costillas.*

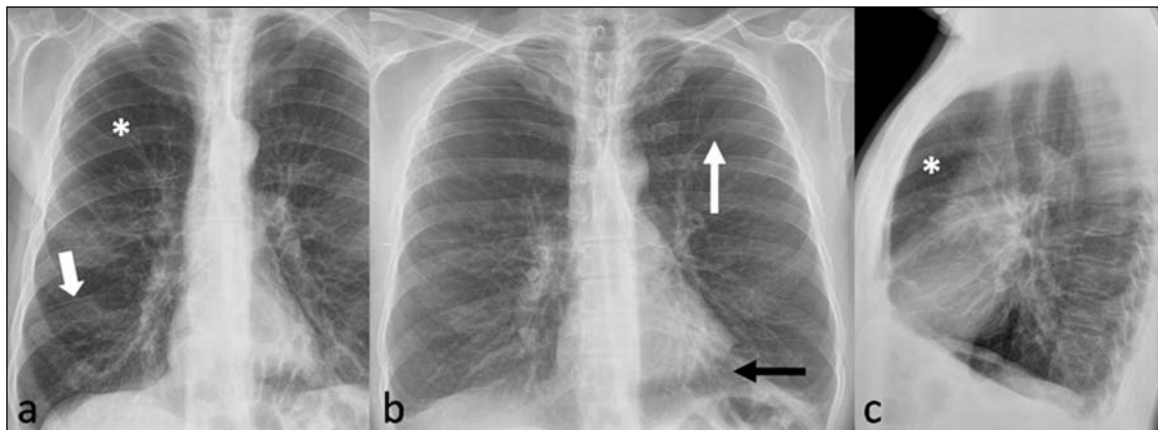


Figura 2.- Enfisema. Signos indirectos. a) Hiperclaridad e hiperinsuflación pulmonar con vasos escasos, reducidos de calibre y amputados precozmente en el lóbulo superior derecho (*), asociada a hiperinsuflación con descenso cisural (flecha). b y c) Hiperinsuflación. Costillas horizontalizadas (flecha fina blanca), ángulo costofrénico abierto, aire por debajo del corazón (flecha fina negra), aplanamiento diafragmático en ambas proyecciones (especialmente en la lateral) y aumento de la hiperclaridad retroesternal (*).

sino que el menos enfisematoso, que conserva una mayor capacidad de recuperación elástica se retrae más que el pulmón enfisematoso vecino³ (Figura 1a).

TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA (TC)

La tomografía computarizada es la técnica radiológica con mayor sensibilidad y especificidad para el estudio morfológico de la patología broncopulmonar en general, y también para el de la EPOC. Los equipos actuales de tomografía computarizada multidetector (TCMD), y sus adquisiciones volumétricas con cortes finos (alrededor de un milímetro) con capacidad de obtener reconstrucciones en cualquier plano del espacio con una excelente resolución, ofrecen imágenes que permiten estudiar las diferentes estructuras pulmonares, vasculares, bronquiales y, también, la arquitectura del parénquima pulmonar. En este sentido, las imágenes obtenidas permiten valorar morfológicamente la unidad funcional pulmonar elemental, el lobulillo pulmonar secundario, y discernir cuál de sus

porciones y, por tanto, de sus componentes, es el afectado, permitiendo un acercamiento a la patología basado en el análisis de cambios morfológicos estructurales a partir de los cuales intentamos establecer correlaciones con la anatomía patológica macroscópica.

El característico agrandamiento de los diferentes espacios aéreos que intervienen en el intercambio de gases, es decir, a partir de los bronquiolos respiratorios, con destrucción de las paredes alveolares, es identificable por TC desde fases muy precoces, antes de que la entidad sea diagnosticable clínicamente.

Esta técnica, no sólo es más sensible para la detección del enfisema, sino que también permite valorar su distribución y extensión. Para el análisis por TC del parénquima pulmonar se recomienda su valoración en estaciones de trabajo, con una amplitud y centro de ventana de 1000-1400 / -600-700 unidades Hounsfield (UH)⁴. Además, existen aplicaciones informáticas específicas que permiten la manipulación de las imágenes obtenidas con el fin de aumentar nuestra sen-

sibilidad en la detección de formas sutiles, incipientes, de enfisema. La técnica de minIP (mínima intensidad de proyección) utiliza bloques de cortes contiguos de la exploración pulmonar y destaca las áreas de parénquima pulmonar con los valores de atenuación menores, al tiempo que suprime la representación gráfica del pulmón normal y de los vasos pulmonares

(Figura 3); con ello, aumenta la sensibilidad de la tomografía computarizada de alta resolución desde el 62% hasta el 81%⁵.

Por otra parte, existen aplicaciones específicas que permiten la cuantificación del enfisema, habiéndose demostrado que la valoración visual del mismo sobre-

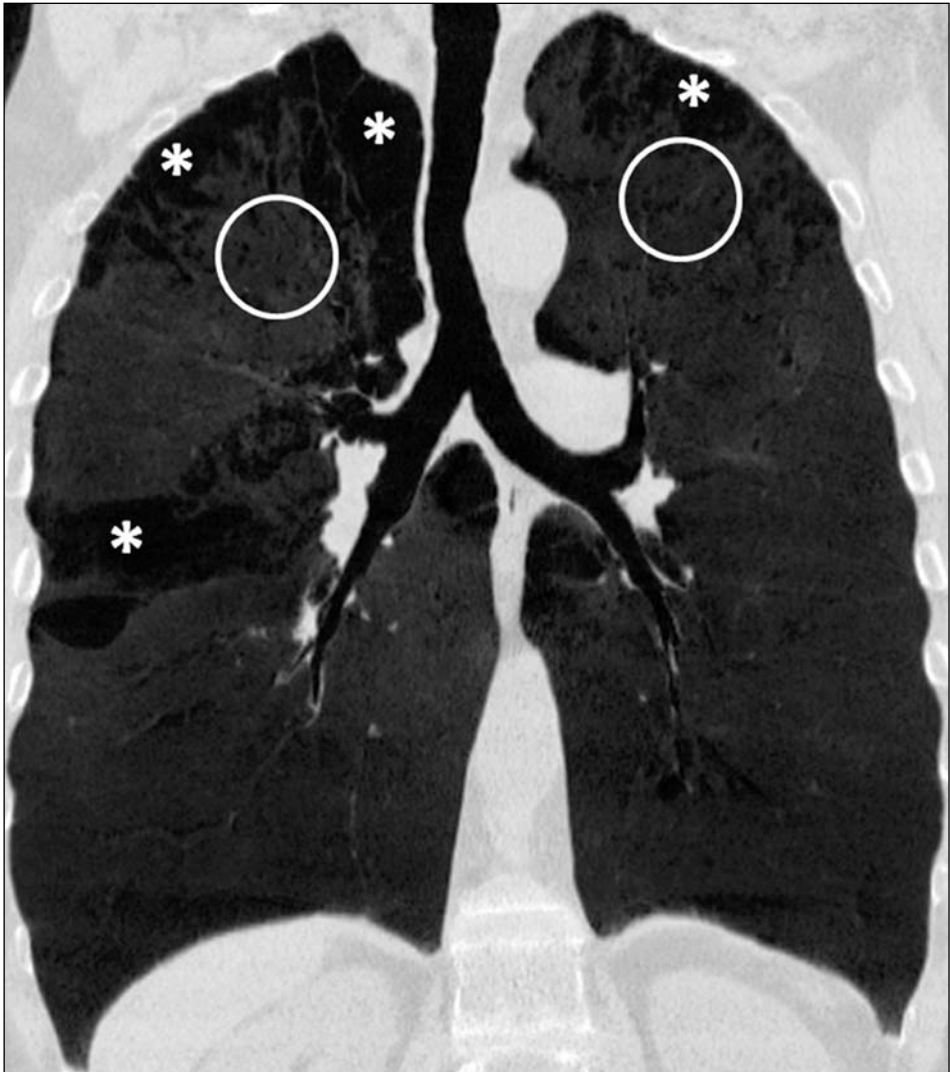


Figura 3.- Técnica minIP. Enfisema. Junto a evidentes áreas de hiperclaridad pulmonar (*), se hace visible un fino punteado de focos hiperclaros por enfisema centrilobulillar incipiente (círculos).

estima el grado de afectación⁶. Este aspecto se trata con detalle en otro capítulo de esta monografía.

Existen distintas formas morfológicas de enfisema, aunque es frecuente que estas coexistan en un mismo paciente.

ENFISEMA CENTRILOBULILLAR

En TC, el enfisema centrilobulillar, también llamado acinar proximal, es identificable por la presencia de múltiples áreas redondeadas de hiperclaridad de escasos milímetros que se ubican en el centro del lobulillo pulmonar secundario, que no tienen pared y que contrastan con la atenuación normal del parénquima circundante; en ocasiones es identificable en su interior alguna imagen lineal ramificada que corresponde a la arteriola central, alrededor de la cual se produce la destrucción de las estructuras broncopulmonares⁷ (Figura 4a). Este tipo de enfisema es el característico de los fumadores, y acostumbra a predominar en los campos pulmonares superiores. Con frecuencia, estas imágenes elementales se agrupan alrededor del centro del lobulillo pulmonar secundario, aunque manteniendo identificable la morfología de dicha unidad funcional (Figura 4b).

En ocasiones, podemos identificar en pacientes fumadores cambios sutiles de tenue hiperclaridad alrededor de las estructuras centrilobulillares, lo que, por su distribución topográfica, podemos suponer se trata de cambios precoces que preceden a la aparición de las características imágenes redondeadas que definen el aspecto TC de este tipo de enfisema (Figura 4c).

En 2002, un estudio longitudinal por TC demostró que los cambios incipientes de enfisema centrilobulillar eran precedidos por tenues opacidades nodulares centrilobulillares características de la bronquiolitis respiratoria⁸ (Figura 4d). Este estudio mostró una buena

correlación entre los cambios patológicos incipientes de la enfermedad y su representación en técnicas de imagen. Es conocido que la pequeña vía aérea (menor de 2 mm de calibre), aunque ofrece una escasa resistencia en el pulmón normal, es el punto de mayor obstrucción en la EPOC; recientes estudios de investigación con técnicas de microTC⁹⁻¹⁰ han permitido demostrar que el enfisema centrilobulillar se asocia a afilamiento y obliteración de los bronquiolos terminales, que precede a la aparición del enfisema. En otro capítulo de esta monografía se tratará con detalle la patología de la pequeña vía aérea.

ENFISEMA PANLOBULILLAR

El enfisema panlobulillar afecta a la totalidad del lobulillo pulmonar secundario, conduciendo a una destrucción uniforme del parénquima que se ha descrito de forma muy ilustrativa como “simplificación” de la arquitectura pulmonar, en la que ya no es posible reconocer el lobulillo pulmonar secundario (Figura 5a). Puede ser el resultado de la progresión del enfisema centrilobulillar del fumador, y predominar en los campos pulmonares superiores o afectar de forma difusa al pulmón, o estar causado por el déficit homocigoto de α -1-antitripsina, en cuyo caso acostumbra a predominar en los campos pulmonares inferiores.

Esta forma de hiperclaridad difusa puede plantear el diagnóstico diferencial con la bronquiolitis constrictiva, aunque en esta no hay destrucción parenquimatosa y se presenta con bronquios dilatados de paredes engrosadas junto a vasoconstricción hipóxica¹¹.

ENFISEMA PARASEPTAL

El enfisema paraseptal también se ha llamado acinar distal, y en él la destrucción parenquimatosa se produce en la porción distal del lobulillo pulmonar secundario, de forma característica a nivel subpleural

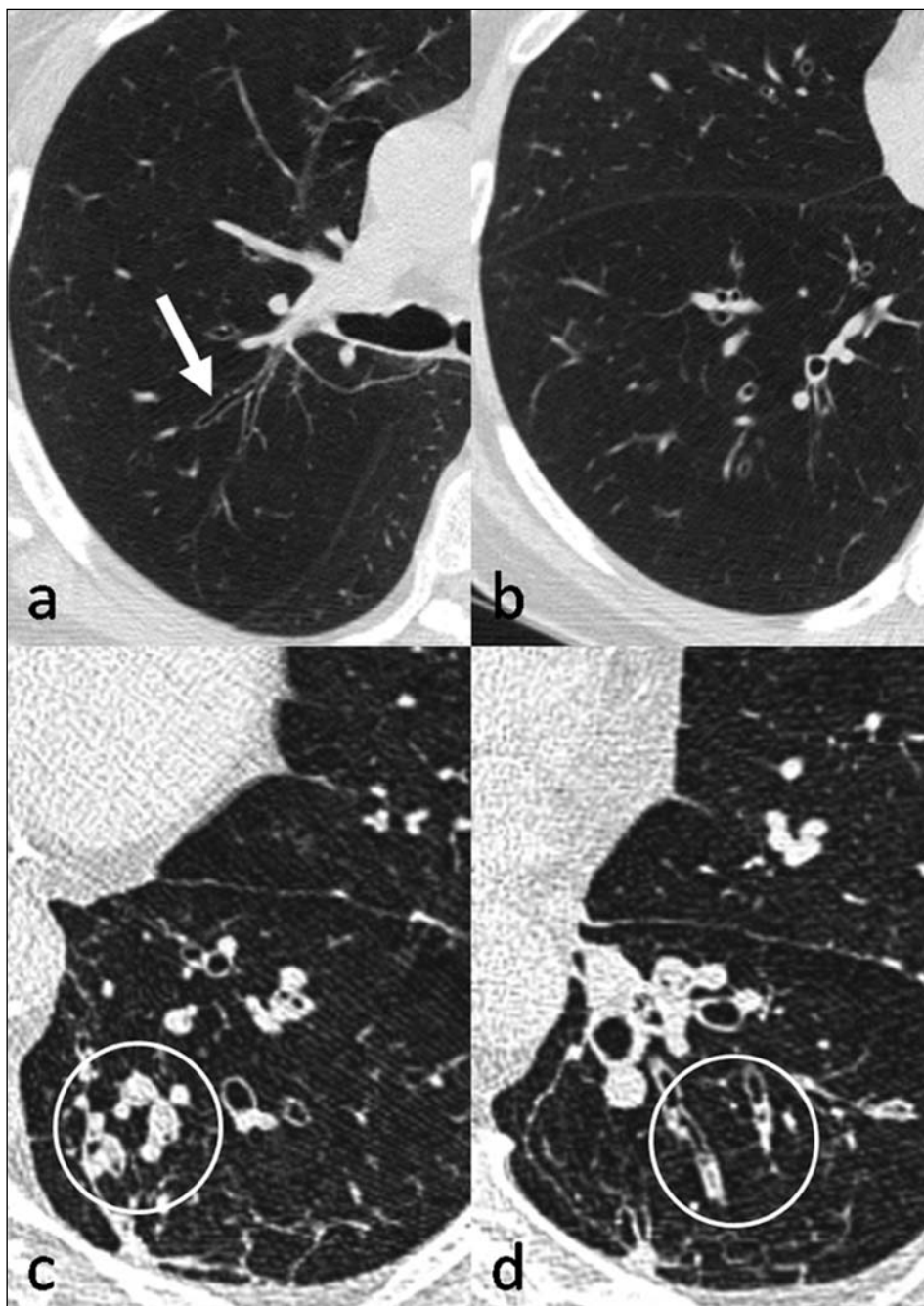


Figura 4.- Enfisema centrilobulillar. a) Hiperclaridades focales redondeadas sin pared, con imágenes lineales ramificadas en su centro. b) Hiperclaridades más extensas que mantienen reconocible la arquitectura lobulillar del pulmón. c) Tenues hiperclaridades perivasculariales. d) Nódulos centrilobulillares por bronquiolititis, patología que precede a la aparición del enfisema.

(Figura 5b), aunque también adyacente a los septos interlobulares; por tanto, el que con frecuencia se observa alrededor de las venas pulmonares corresponde a esta categoría (Figura 5c).

Esta forma de enfisema también se relaciona con el consumo de tabaco, y se manifiesta radiológicamente por la presencia de imágenes hiperclaras redondeadas en la característica distribución descrita; su tamaño puede oscilar entre escasos milímetros y varios centímetros, y cuando sobrepasan el centímetro se denominan bullas (Figura 5d), que pueden contener septos internos que corresponden a la persistencia de restos de tejido pulmonar.

ENFISEMA PARACICATRICIAL

Esta forma de enfisema, en realidad no corresponde a la EPOC, pero por su confusa denominación es frecuente que se mencione junto a esta entidad. Se trata de la hiperinsuflación irregular de áreas de parénquima pulmonar alrededor de lesiones fibrosas cicatriciales que ejercen tracción sobre el parénquima circundante, que se retrae y desestructura dando lugar a la aparición de áreas de hiperclaridad secundaria. No acostumbran a suponer un problema de diagnóstico diferencial con el verdadero enfisema, al ser evidentes las lesiones cicatriciales causantes, con frecuencia con calcificaciones y asociadas a bronquiectasias de tracción.

Bronquitis crónica

Es la clásica forma de afectación de la vía aérea de la EPOC, tradicionalmente contrapuesta al enfisema pulmonar, aunque hoy en día se reconoce que ambas formas acostumbran a coexistir en mayor o menor medida.

Aunque este concepto se refiere a la afectación de la vía aérea de mediano calibre, en la EPOC se afecta la totalidad de la vía aérea, desde la tráquea, en forma de traqueomalacia, hasta la vía aérea distal, aspectos que se tratan en otro capítulo de esta monografía.

RADIOLOGÍA CONVENCIONAL

La vía aérea está formada por una serie de estructuras tubulares ramificadas con disminución progresiva de su calibre; el escaso grosor de la pared bronquial, así como el hecho de que esté rodeada por aire en su exterior (aire pulmonar) y en su interior (aire bronquial), justifican que en radiología convencional el árbol bronquial normal únicamente sea visible hasta sus ramas de 4º o 5º orden. Si podemos reconocer los bronquios más allá de este nivel puede ser porque vemos su luz, lo que ocurre cuando una consolidación de espacio aéreo a su alrededor proporciona el suficiente contraste para ver en su interior los bronquios como estructuras aéreas ramificadas (broncograma aéreo), o porque veamos su pared, lo que ocurre en casos de calcificación del cartilago bronquial o cuando las paredes de los bronquios se hallan engrosadas, como sucede en la bronquitis o las bronquiectasias.

Así pues, la manifestación de la bronquitis crónica en la radiología convencional es la de un aumento de las líneas pulmonares que tienden a converger hacia el hilio; esto confiere a la radiografía lo que, de forma poco ortodoxa pero muy ilustrativa, se ha descrito como “aumento de la trama pulmonar” o “tórax sucio”¹²⁻¹³, y que ahora se prefiere definir como “patrón bronquial”, que suele predominar en las bases pulmonares (Figura 6). En ocasiones, cuando el bronquio se representa frontalmente, se pueden reconocer las paredes bronquiales engrosadas como líneas paralelas, lo que ha recibido la denominación de “en raíl de tranvía”;

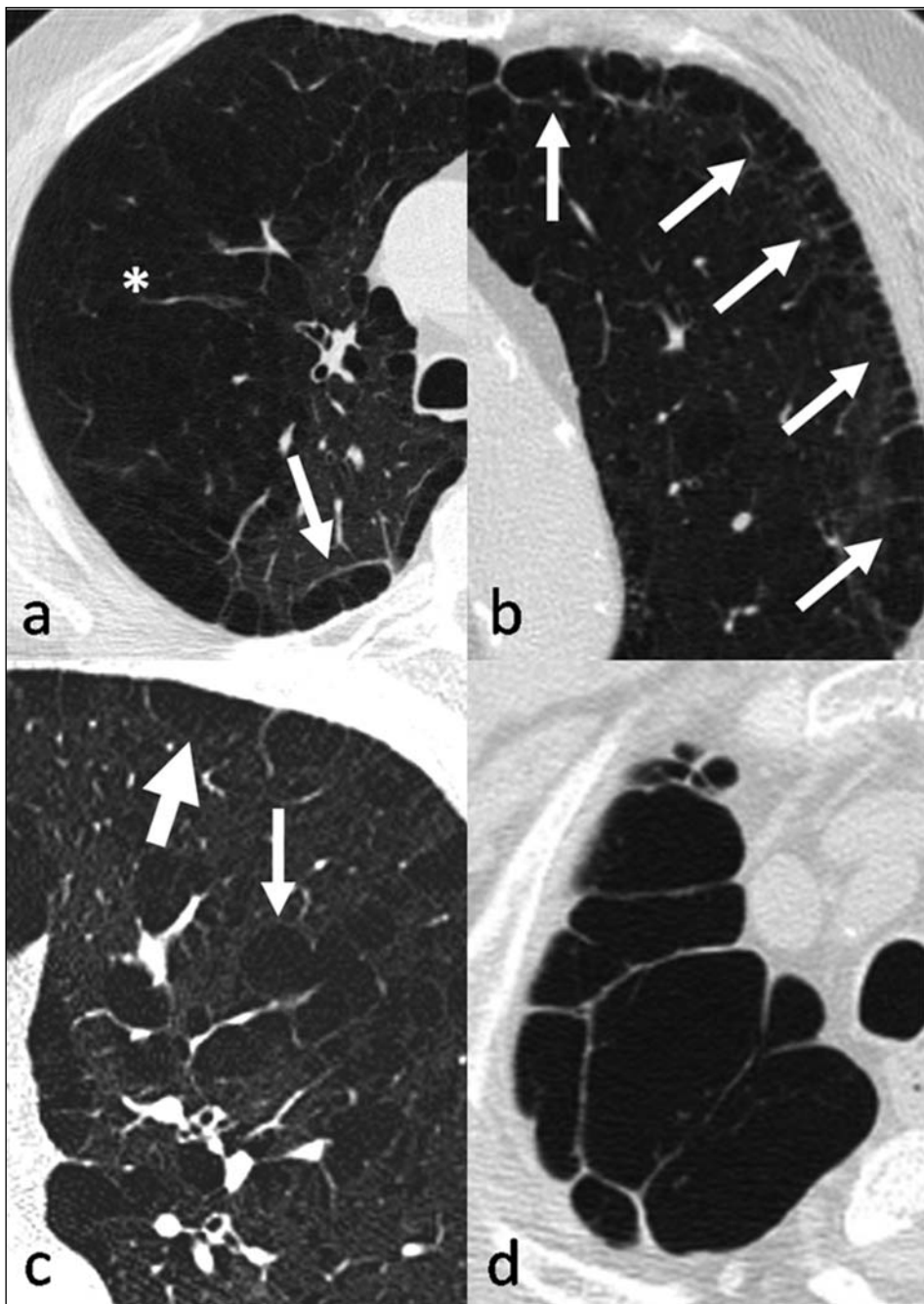


Figura 5.- Enfisema pulmonar. a) Panlobulillar, con desaparición de la arquitectura pulmonar normal (*) y paraseptal subpleural (flecha). b) Paraseptal subpleural (flechas). c) Paraseptal perivascular, en relación a los septos interlobulillares (flecha fina), y subpleural (flecha gruesa). d) Bullas: Áreas de enfisema paraseptal mayores que 1 cm.

cuando el bronquio se proyecta axialmente en la imagen radiológica lo vemos como una estructura anular (Figura 6b).

Sin embargo, estos hallazgos tienen una escasa sensibilidad para detectar bronquitis crónica, y sólo se observan en el 18% de los casos¹⁴. Por otra parte, también tienen una baja especificidad, ya que pueden observarse en sanos no fumadores, asma, bronquiectasias y bronquitis aguda. Puede ser útil comparar con exploraciones anteriores, para valorar posibles cambios que pueden indicar una agudización de su patología crónica (exacerbación), ya que en estos episodios las imágenes lineales se pueden hacer más evidentes, gruesas y de contornos imprecisos, y se pueden identificar imágenes tubulares densas que representan bronquios ocupados por secreciones (Figura 6c).

TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA

Los bronquios normales se observan por TC como imágenes tubulares ramificadas de paredes finas y con un calibre progresivamente decreciente.

Los bronquios se hallan en el centro del lobulillo pulmonar secundario, por donde discurren junto a la arteria pulmonar. Su calibre se valora visualmente en relación al de la arteria acompañante, con una relación arterio-bronquial igual a cualquier nivel, de $0,98 \pm 0,14$ ($0,53-1,39$)¹⁵; de forma general, se considera que la relación normal es de 1:1.

Los signos radiológicos de la bronquitis crónica en TC son los descritos para la radiología convencional, pero evidenciados con mucha más fiabilidad y en fases mucho más precoces. Así pues, podremos observar, en el contexto de un pulmón más o menos hiperclaro, la existencia de unos bronquios con paredes engrosadas y una morfología tubular en la que se pierde la normal disminución gradual de su calibre (Figura 7a-b). Para su correcta valoración se requiere analizarlos con una ventana de TC diferente de la recomendada para el parénquima pulmonar; en este caso deberá ser de 1000-1400 / -450 UH⁴⁴, y los cortes tan finos como sea posible, ya que, debido a la disposición oblicua del eje del bronquio respecto del plano de corte, su pared se verá más engrosada y su luz más estrecha cuanto más

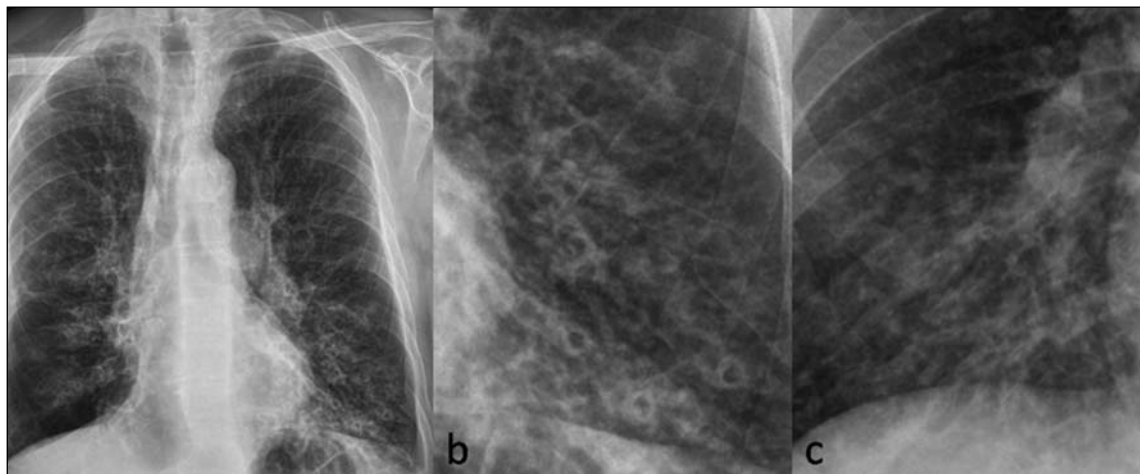


Figura 6.- Bronquitis crónica. Radiología convencional. a) Marcado patrón bronquial de predominio izquierdo. b) Localizada de la base pulmonar izquierda: Patrón lineal con imágenes anulares que corresponden a bronquios dilatados con paredes engrosadas vistos axialmente. c) Otro paciente (localizada base pulmonar derecha): Imágenes más abigarradas, tubulares y mal definidas, en exacerbación de EPOC con secreciones bronquiales retenidas.

grueso sea el corte de TC y más agudo el ángulo entre el eje bronquial y dicho plano de corte.

Como se ha descrito para la radiología simple, en fases de exacerbación podremos ver las paredes bronquiales aún más engrosadas, así como la presencia de secreciones retenidas en su luz, identificables como un material endoluminal de densidad agua que puede contener burbujas aéreas (Figura 7c-d).

Con frecuencia, la bronquitis crónica predomina en las bases pulmonares y, puesto que son comunes los patrones mixtos de EPOC, con coexistencia de enfisema y bronquitis, es habitual encontrar en un mismo paciente fumador enfisema centrilobulillar en los campos pulmonares superiores y bronquitis crónica en los inferiores.

CUANTIFICACIÓN DE LA PATOLOGÍA BRONQUIAL

Aunque en la actual práctica clínica habitual no se suele cuantificar la afectación de la vía aérea o, a lo sumo,

se hace una valoración semicuantitativa subjetiva del tipo leve, moderada o severa, se han estudiado y descrito diferentes métodos y técnicas en un intento de objetivar de forma reproducible el grado de dilatación bronquial y de engrosamiento de su pared. Esto puede resultar de utilidad para estandarizar métodos de medición en estudios de investigación para un mejor conocimiento de la enfermedad, para su caracterización fenotípica, para estudios longitudinales que evalúen la evolución de la patología o para valorar la respuesta al tratamiento con determinados fármacos.

VALORACIÓN VISUAL OBJETIVA DE LA PATOLOGÍA BRONQUIAL

La aproximación más simple para graduar la patología de la vía aérea, al alcance de cualquiera que evalúe una TC de tórax realizada con una técnica adecuada y en una estación de trabajo radiológica estandar, es la valoración visual objetiva de la dilatación bronquial y del engrosamiento de su pared¹¹ (Tabla II).

TABLA II
Valoración visual objetiva de la patología bronquial

*Dilatación bronquial: diámetro bronquial externo / diámetro de la arteria acompañante. **Engrosamiento de la pared bronquial: grosor de la pared bronquial / diámetro de la arteria acompañante. Tomado de Copley SJ 2002 (50).

Dilatación bronquial *	Categoría	Engrosamiento pared bronquial**
No dilatación	0	No engrosada
Leve (<2)	1	Leve (<50%)
Moderada (2-3)	2	Moderado (50-100%)
Grave (>3)	3	Grave (>100%)

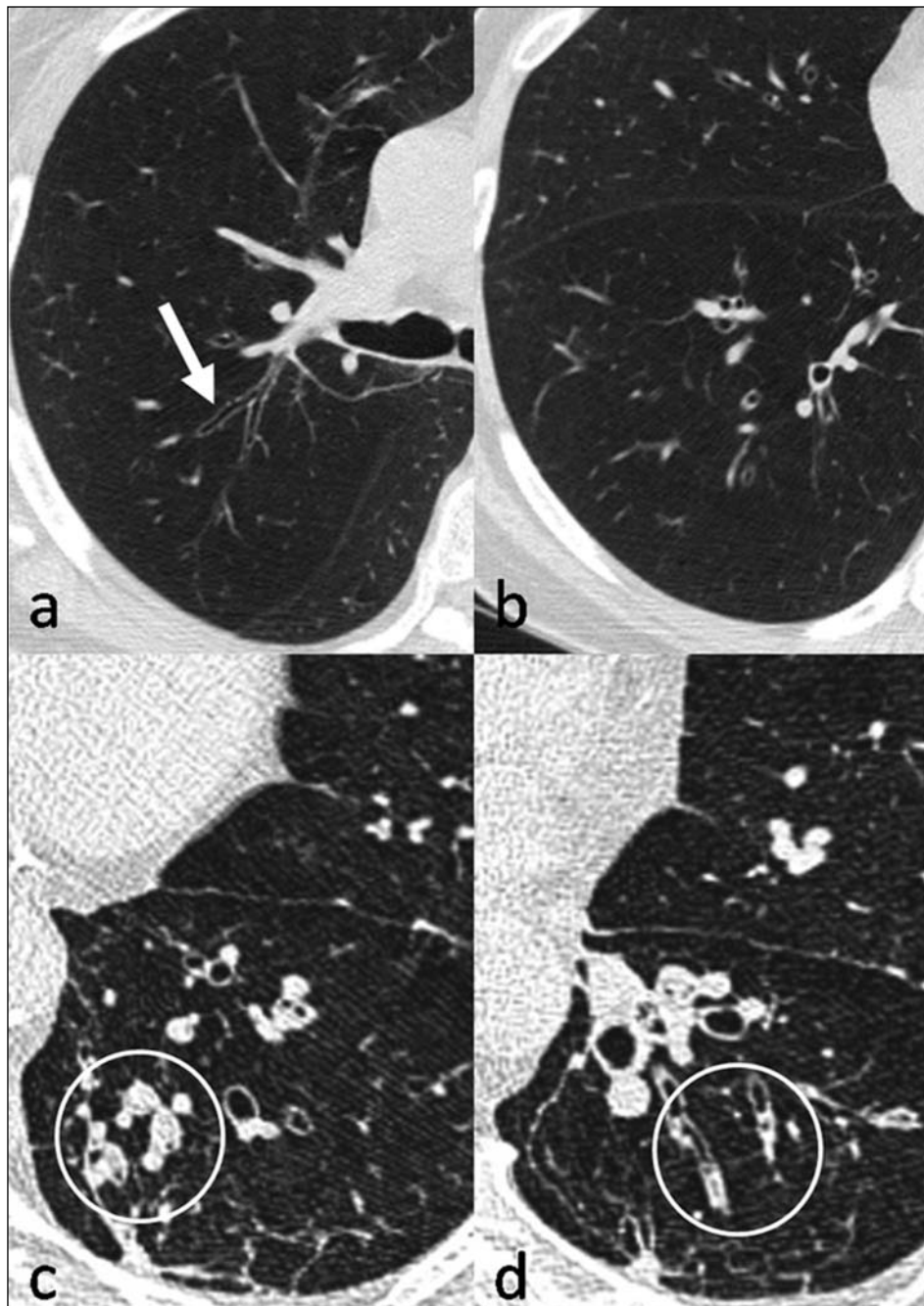


Figura 7.- Bronquitis crónica. a y b) Pulmones hiperclaros con bronquios de paredes levemente engrosadas y pérdida de su normal afinamiento progresivo (flecha). c y d) Otro paciente, en fase de exacerbación de su EPOC: Bronquios dilatados, tubulares, con paredes engrosadas y contenido endoluminal por secreciones (círculos).

Los cambios inflamatorios de la pequeña vía aérea se correlacionan con el engrosamiento de la pared cartilaginosa de las vías mayores¹⁶. Esto concuerda con los resultados de un estudio clinicoradiológico que encontró relación entre el porcentaje del área de una sección axial del bronquio segmentario apical del lóbulo superior derecho que corresponde a pared y el FEV₁, el FVC y el cociente entre el volumen residual (VR) y la capacidad pulmonar total (TLC), pero no con la capacidad de difusión para el monóxido de carbono (DLCO)¹⁷. Se escogió el bronquio del segmento apical del lóbulo superior derecho por su orientación espacial, habitualmente perpendicular al plano de corte del estudio de TC, lo que lo hace fácilmente reconocible y de valoración reproducible.

SEGMENTACIÓN Y ANÁLISIS AUTOMÁTICO DE LA VÍA AÉREA

El desarrollo tecnológico de la TC, y la universalización de los equipos mutidetector, que ha conducido a que en la actualidad obtengamos de forma rutinaria estudios de alta resolución en adquisiciones volumétricas, ha llevado al desarrollo de aplicaciones informáticas específicas que, utilizando la información digital obtenida del estudio global del tórax, permiten la identificación automática de aquellos píxeles que corresponden a la vía aérea. Estos programas aportan segmentaciones automáticas del árbol traqueobronquial, a partir de las cuales definen los ejes de sus diferentes ramificaciones y permiten la representación de imágenes reformateadas que corresponden a planos ortogonales a dichos ejes, independientemente de su disposición espacial en relación al plano de corte de la adquisición original de la TC.

En esos planos ortogonales al eje del árbol traqueobronquial se pueden calcular índices cuantitativos de la morfología de la vía aérea, como diámetros bron-

quiales, engrosamientos y áreas de sus paredes, longitudes de segmentos bronquiales, índices de afinamiento bronquial y patrones de ramificación¹⁸.

Estos estudios, complejos y que requieren aplicaciones de análisis de imagen específicas, se justificarían porque se ha demostrado que la valoración morfológica cuantitativa de las vías aéreas más pequeñas analizables (sexta generación) correlaciona mejor con las pruebas de función respiratoria que la efectuada sobre vías aéreas mayores, de tercera generación¹⁹.

Recientemente se ha propuesto un método para extraer información del atrapamiento aéreo, cuantitativamente a partir de las exploraciones de TCMD²⁰. La segmentación del atrapamiento aéreo por afectación de la pequeña vía aérea, asociada a la segmentación del enfisema, aportan una buena correlación con los parámetros principales de las pruebas de función respiratoria, lo que sugiere que la cuantificación de los componentes del atrapamiento aéreo secundarios al enfisema y a la patología de la pequeña vía aérea puede tener un potencial para encontrar diferencias fenotípicas en pacientes con EPOC.

TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA

La tomografía de coherencia óptica no forma parte de la radiología, sino que es una técnica de imagen tomográfica óptica ampliamente utilizada en oftalmología, y de reciente aplicación endoscópica para el estudio de la vía aérea, actualmente de uso en el ámbito de la investigación²¹. Esta técnica, escasamente invasiva, es similar a la ecografía de tipo B, pero en lugar de utilizar ultrasonidos emite una luz de baja coherencia próxima al infrarrojo, a partir de un diodo superluminiscente de unos 1300 nm, que permite visualizar *in vivo* estructuras celulares y extracelulares hasta tres milímetros por debajo de la superficie de

contacto, con una resolución axial y lateral micrométrica (3-16 μm). La imagen seccional se crea a partir de la detección de la luz reflejada en las interfases entre las diferentes estructuras tisulares con que se encuentra al progresar en profundidad, debido a los diferentes índices refractivos ópticos de tejidos con diferentes composiciones y densidades. Se utilizan transductores ópticos miniaturizados que permiten obtener imágenes de la vía aérea hasta nivel de los bronquiolos terminales.

La técnica permite la utilización de Doppler, por lo que además de morfometría se puede obtener información cuantitativa de la microvascularización y los flujos vasculares.

Además, se pueden hacer determinaciones fisiológicas y de composición bioquímica de los tejidos bronquiales mediante la combinación de espectroscopia Raman y de fluorescencia. La espectroscopia Raman analiza la interacción de la luz con los estados vibracionales de los más importantes componentes moleculares, mientras que la espectroscopia de fluorescencia identifica los componentes tisulares a partir del análisis de la absorción y reemisión de luz por parte de los fluoróforos. La integración de la tomografía de coherencia óptica con la espectroscopia proporciona mapas de la estructura molecular del tejido bronquial para moléculas como el colágeno, la elastina o coenzimas como la NADH/FAD (nicotinamida adenina dinucleótido / dinucleótido de flavina-adenina), por lo que constituye una importante herramienta para estudiar el remodelado bronquial y el efecto de eventuales intervenciones terapéuticas.

Esta técnica, que no utiliza radiaciones ionizantes, ofrece una aproximación bronquiolar *in vivo* de una resolución casi microscópica y se puede realizar en minutos formando parte de un procedimiento bron-

coscópico estándar, al mismo tiempo que se obtienen cepillados bronquiales o lavados broncoalveolares, ha demostrado tener mejor correlación con el FEV₁ que la TC.

Patologías asociadas

La EPOC se asocia con frecuencia a otras patologías torácicas, a algunas por compartir factores etiológicos o mecanismos patogénicos y a otras porque los cambios patológicos de la EPOC provocan o facilitan su desarrollo. Al margen de la hipertensión pulmonar o el síndrome combinado de enfisema y fibrosis, que se tratan en capítulos específicos de esta monografía, la infección y el cáncer de pulmón son las dos patologías más importantes que se dan en estos pacientes, en los que también pueden verse colecciones aéreas.

EPOC E INFECCIÓN

Existen múltiples factores que hacen a los pacientes con EPOC especialmente vulnerables a las infecciones respiratorias: la colonización de las vías aéreas, la alteración en el transporte mucociliar, la hipersecreción e hiperviscosidad mucosa, la alteración de la geometría bronquial y la inflamación del epitelio bronquial²².

Una exacerbación de la EPOC es un cambio agudo en la situación clínica basal del paciente más allá de la habitual variabilidad diaria, que cursa con aumento de la disnea, de la expectoración, expectoración purulenta, o alguna combinación de estos síntomas, y que precisa un cambio terapéutico²³; también se ha demostrado que es un factor independiente de mal pronóstico. En un 50-75% de los casos se puede aislar un agente infeccioso en el esputo, bacte-

riano en cerca de la mitad de los casos (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* o, con menos frecuencia, *Pseudomona aeruginosa*), vírico en un tercio (*Rhinovirus*) y en el resto de los casos *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* u otros patógenos respiratorios. Cuando se dan exacerbaciones frecuentes, o una exacerbación que requiere ventilación asistida, se debe sospechar la *Pseudomona aeruginosa*²⁴. En el resto de los casos el desencadenante no se puede definir, pero probablemente se relacione con la exposición a contaminación atmosférica, polvo, vapores o humos²⁵. La exacerbación se debe distinguir de otras patologías, infecciosas o no, que pueden cursar clínicamente de forma similar, como la neumonía, la insuficiencia cardíaca, el neumotórax, el derrame pleural, el tromboembolismo pulmonar o las arritmias cardíacas.

Los parámetros cuantificables en estudios volumétricos de TC de los cambios estructurales del pulmón, enfisema y engrosamiento de la pared bronquial, se asocian con la frecuencia de las exacerbaciones, con independencia de la obstrucción al flujo aéreo medida en espirometría²⁶.

Desde el punto de vista radiológico, la infección en los pacientes EPOC puede tener diversas presentaciones, algunas de ellas con particularidades reseñables.

ALECTACIÓN BRONQUIAL / BRONQUIOLAR

Es la forma de presentación más frecuente, que se caracteriza por una acentuación del patrón bronquial preexistente, que en la radiografía convencional se hace más marcado y de contornos más imprecisos, pudiendo identificarse impactaciones mucosas que pueden ser lineales o ramificadas. La TC permite identificar con más precisión estas alteraciones mor-

fológicas, cuya expresión a nivel distal condiciona la aparición de un patrón de árbol en brote, debido a bronquiolitis.

NEUMONÍA

En las áreas de pulmón sin o con escasa destrucción parenquimatosa, la neumonía se manifiesta radiológicamente por su patrón característico de ocupación de espacio aéreo, con opacidades nodulares mal definidas, confluentes, que conducen a la aparición de áreas extensas de una opacidad que sustituye al aire alveolar, y que puede estar surcada por broncograma aéreo. Sin embargo, en pacientes con un grado mayor de enfisema, o con bullas, la neumonía puede presentar un aspecto heterogéneo, con imágenes aéreas en el interior del foco de consolidación; esto puede hacer sospechar que se trata de una neumonía necrotizante, o que se ha formado un absceso, cuando en realidad estas imágenes corresponden a los focos de destrucción pulmonar preexistente, rodeados de consolidación de las porciones más conservadas del pulmón. Este aspecto radiológico se ha descrito como "en queso de Gruyère" (Figura 8a-b).

OCUPACIÓN DE CAVIDADES PREEXISTENTES

Sin embargo, las cavidades o bullas preexistentes no siempre quedan preservadas y morfológicamente inmodificadas en los procesos infecciosos; en ocasiones puede aparecer en su interior un nivel hidroaéreo (Figura 8c), lo que debe sugerir la presencia de infección, hemorragia o neoplasia.

En otras ocasiones, la cavidad se puede rellenar completamente de líquido, y mostrar un aspecto radiológico de densidad más o menos esférica que puede simular patología neoformativa; en estos casos, el disponer de exploraciones anteriores puede sugerir el

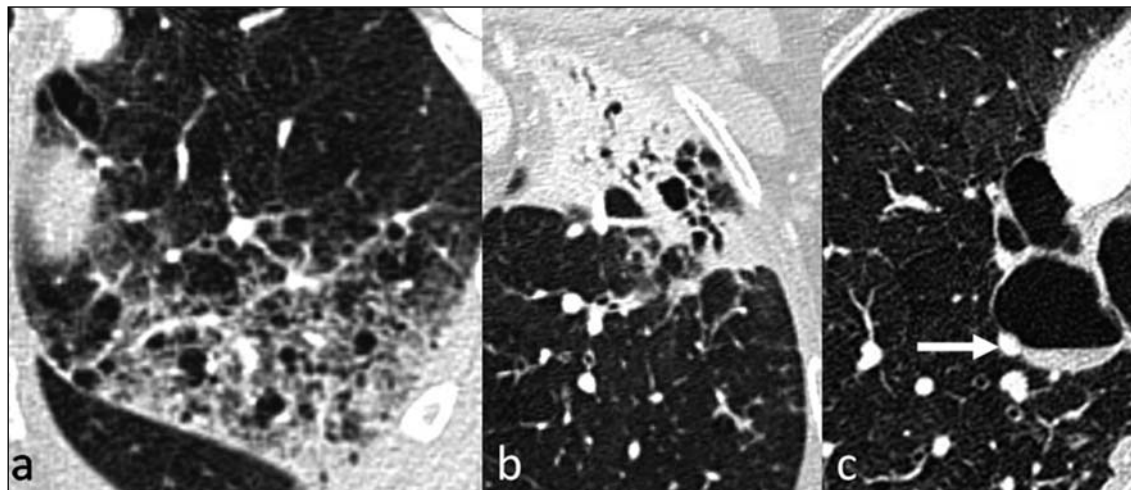


Figura 8.- EPOC e infección. a y b) Consolidaciones neumónicas heterogéneas, con imágenes aéreas en su interior por enfisema que simulan cavitación (aspecto en queso de Gruyère). c) Bullas subpleurales paramediastínicas derechas; una de ellas con nivel hidroaéreo (flecha).

diagnóstico, y el control evolutivo tras tratamiento antibiótico permitirá confirmar su naturaleza (Figura 9).

Por último, las lesiones cavitarias pueden sufrir cambios que pueden sugerir infección crónica, como una

pared engrosada, lo que ocurre en las infecciones por *Aspergillus*²⁷, y que puede ser indistinguible de algunas neoplasias, o la aparición en su interior de una estructura redondeada, sólida, heterogénea, móvil y con



Figura 9.- Bullas infectadas. a) Radiología convencional: Imágenes nodulares en ambos pulmones y derrame pleural izquierdo. b) TC: Enfisema centrilobulillar, paraseptal y bullas bilaterales, de predominio derecho. En disposición subpleural de ambos pulmones existen imágenes nodulares (flechas). c) TC 3 semanas después: Los nódulos han desaparecido, comprobándose que se trataba de bullas sobreinfectadas, rellenas de líquido.

aire en su interior, característica del micetoma (aspergiloma o bola de hongos) (Figura 10), que es una bola de hifas miceliales confluentes que pueden

colonizar crónicamente cualquier cavidad, y que en pacientes inmunocomprometidos pueden infiltrar la pared de la cavidad e, incluso, el parénquima pulmo-

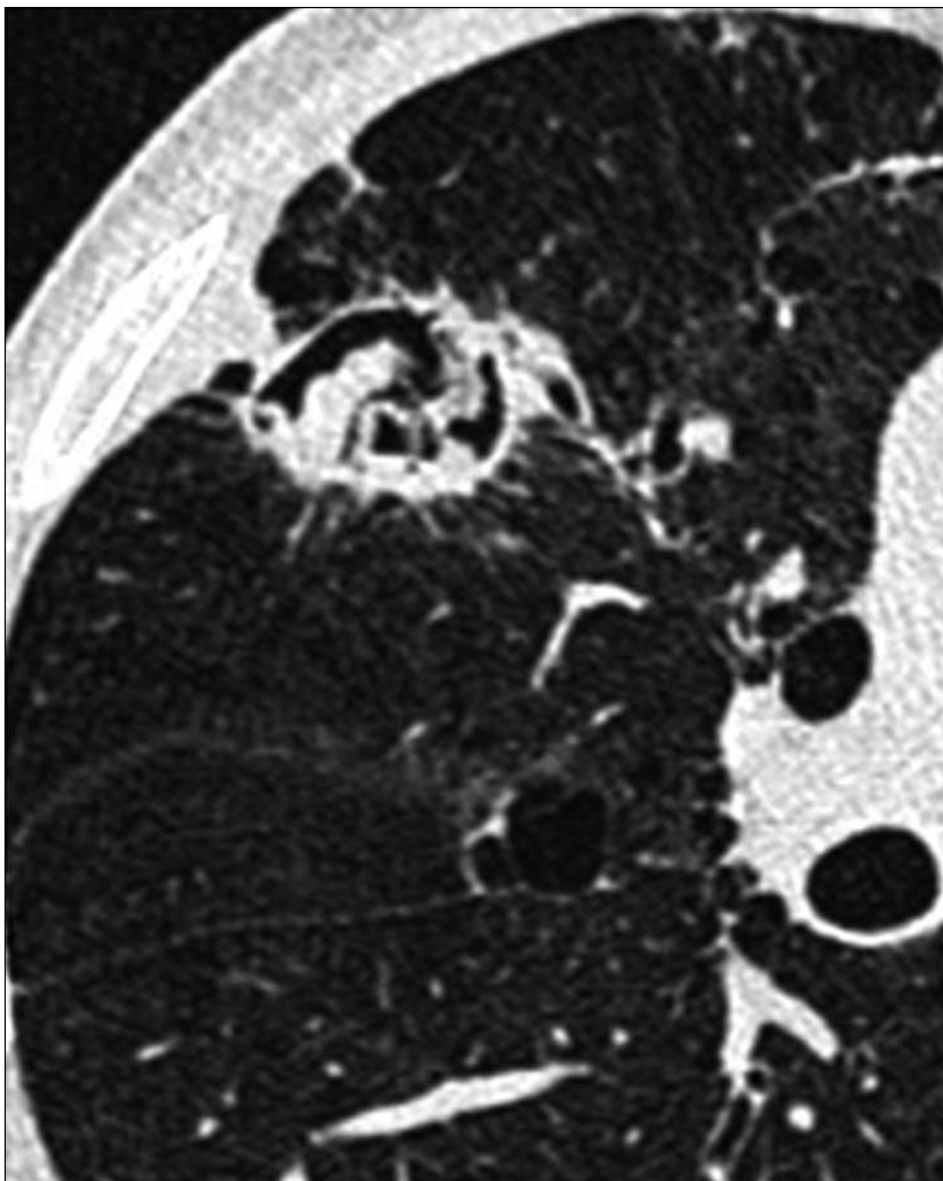


Figura 10.- Micetoma. Enfisema centrilobulillar y paraseptal. Cavidad con signos inflamatorios crónicos: pared engrosada, engrosamiento pleural focal en su vecindad y contenido heterogéneo globalmente esférico en disposición declive.

nar circundante.

EPOC Y CÁNCER DE PULMÓN

La EPOC y el cáncer de pulmón son dos de las más importantes causas de morbimortalidad en todo el mundo; comparten en su desarrollo un factor de riesgo, la exposición al humo de tabaco, y una predisposición genética, ya que sólo una parte de los fumadores desarrollan estas enfermedades.

La EPOC es un factor mayor de riesgo de cáncer de pulmón independiente del tabaco, que, además, influye negativamente en la supervivencia de estos pacientes²⁸⁻²⁹. El cáncer de pulmón se asocia con frecuencia a diversos cambios patológicos en el pulmón vecino; mientras en el parénquima distal al tumor son frecuentes los cambios inflamatorios secundarios, los relacionados con la EPOC se encuentran habitualmente distribuidos difusamente por el pulmón, afectando a las vías aéreas mayores (bronquitis crónica), a las pequeñas vías aéreas (bronquiolitis) y a los espacios alveolares (enfisema).

Hay evidencia de una agregación familiar en cánceres de pulmón de aparición tardía, y no la hay en los cánceres en jóvenes o en no fumadores³⁰; sin embargo, los fumadores con historia familiar de cáncer de pulmón de aparición precoz en parientes de primer grado, tienen un mayor riesgo de padecer cáncer a partir de los 60 años que los fumadores sin historia familiar, que es más frecuente entre pacientes de raza negra³¹.

Recientemente, múltiples estudios están identificando numerosos factores genéticos, epigenéticos y moleculares que a través de mediadores inflamatorios comunes comparten la responsabilidad de promover el desarrollo de ambas enfermedades, EPOC y cáncer de pulmón³².

Los recientemente publicados resultados del *National Lung Screening Trial (NLST)* han demostrado por primera vez una reducción en la mortalidad por cáncer de pulmón en los sujetos participantes en un programa de cribado anual con TC de baja dosis, comparados con un grupo seguido con radiografía pósterioanterior de tórax, reducción que ha sido del 20%; en el mismo estudio, la tasa de mortalidad de cualquier causa también fue un 6,7% menor en el grupo cribado con TC³³.

Las limitaciones, de costes y falsos positivos, del cribado, hacen deseable aumentar su especificidad, seleccionando aquel grupo de individuos en el que se pueda obtener un mayor beneficio. Dirigiendo el cribado a los fumadores con evidencia de obstrucción al flujo aéreo o enfisema, el porcentaje de cánceres detectados podría aumentar³⁴. Con el conocimiento actual, el cribado de cáncer de pulmón se podría optimizar dirigiéndolo a individuos fumadores seleccionados en base a criterios espirométricos y genéticos.

En nuestro entorno, la tasa (densidad) de incidencia de cáncer de pulmón en los pacientes con EPOC es de 16,7 casos / 1000 personas-año³⁵, y se ha sugerido que el enfisema es un mayor predictor del desarrollo de cáncer que la obstrucción al flujo aéreo³⁶.

Los pacientes con enfisema bulloso tienen un riesgo de padecer cáncer de pulmón 32 veces mayor que el resto, habitualmente de célula no pequeña, y con un pronóstico peor, ya que con frecuencia reciben tratamiento en un estadio avanzado³⁷.

En los pacientes con EPOC la sospecha radiológica de la existencia de un carcinoma broncogénico se puede establecer por los mismos criterios morfológicos que en cualquier otro, en función del tamaño, morfología, densidad y relaciones con el parénquima pulmonar



Figura 11.- EPOC y cáncer de pulmón. Enfisema centrilobulillar y paraseptal y cánceres sincrónicos en ambos lóbulos superiores.

circundante (Figura 11). Sin embargo, el enfisema bulloso puede influir en la morfología habitual del carcinoma, tanto en su extensión como en su interfase con el pulmón, al no poder crecer globalmente, en todas las direcciones, como lo haría en un pulmón sin la destrucción y desorganización propia del enfisema bulloso. Esto hace que el cáncer, al tender a crecer en el pulmón que permanece respetado, adquiera morfologías inhabituales, abigarradas, en forma de opaci-

dades mal definidas o que se parecen a las bandas parenquimatosas de los cambios fibrosos postinflamatorios³⁷. En la TC también hay que prestar atención a los engrosamientos focales (nodulares o masas) o difusos que aparecen en las paredes de las bullas, el aumento o disminución rápido del aumento de la bulla, la rectificación de su contorno o la aparición de un nivel hidroaéreo, ya que pueden corresponder al desarrollo de carcinomas broncogénicos³⁸.

Cuando se realiza la estadificación de un carcinoma de pulmón en un paciente con EPOC, se debe tener en cuenta que un 52% de los fumadores importantes (más de 10 paquetes / año), especialmente aquellos con signos en TC de bronquitis severa, tienen ganglios aumentados de tamaño, de predominio en las estaciones ganglionares 2R, 4R, 10R y 7 (paratraqueales -superior e inferior- e hilar derechas y subcarinal)³⁹. Esto es debido a los mecanismos inflamatorios propios de la EPOC, y a las frecuentes exacerbaciones infecciosas de estos pacientes. Esto puede conducir a falsos positivos en la estadificación ganglionar, por TC y por PET, de los pacientes con la frecuente asociación de cáncer de pulmón y EPOC. En un intento de aumentar la especificidad de la PET para la valoración ganglionar, recientemente se ha publicado que los pacientes con un SUV (*Standardized Uptake Value*) más alto en los ganglios que en el tumor primario, y los que tienen un porcentaje de cambio extremadamente alto o bajo entre dos determinaciones hechas una y dos horas después de la administración de la fluorodesoxiglucosa (FDG) tienden a ser falsos positivos en la valoración de las adenopatías⁴⁰.

COLECCIONES AÉREAS

Otras patologías que se pueden asociar a la EPOC son el neumotórax y el neumomediastino, secunda-

rios a la rotura de áreas de enfisema paraseptal subpleural o a obstrucción de la vía aérea. En las exacerbaciones, y cuando se trata a los pacientes con ventilación mecánica con presión positiva, aumenta el riesgo de barotrauma⁴¹, que contribuye al empeoramiento clínico del paciente, especialmente el neumotórax.

El neumomediastino acostumbra a ser asintomático, y puede coexistir con enfisema intersticial pulmonar secundario a la rotura alveolar (efecto Macklin). En la radiografía convencional se ve como líneas radiolucientes que rodean a las estructuras hiliomediastínicas; sin embargo, es la TC la que permite poner de manifiesto el aire fuera de la vía aérea en los diferentes compartimentos anatómicos por los que puede progresar, en forma de enfisema intersticial, neumomediastino y enfisema subcutáneo en las partes blandas del cuello y de la pared torácica⁴¹.

El neumotórax es fácil de identificar en la radiografía convencional cuando su volumen es importante y adopta su morfología característica. Sin embargo, en pacientes enfisematosos puede ser difícil diferenciar un neumotórax loculado de una bulla; en estos casos, la TC podrá ser de ayuda.

Bibliografía

1. Thurlbeck WM, Simon G. Radiographic appearance of the chest in emphysema. *AJR Am J Roentgenol.* 1978;130:429-40.
2. Litmanovich D, Bankier AA, Gevenois PA. Chronic obstructive pulmonary disease: Comparison between conventional radiography and computed tomography. En: E.E. Coche et al. (eds.). *Comparative Interpretation of CT and Standard Radiography of the Chest.* Medical Radiology. Springer-Verlag. Berlin. Heidelberg. 2011.
3. King GG, Müller NL, Paré PD. Evaluation of airways in obstructive pulmonary disease using high-resolution computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159:992-1004.
4. Remy-Jardin M, Remy J, Gosselin B, Copin MC, Wurtz A, Duhamel A. Sliding thin slab, minimum intensity projection technique in the diagnosis of emphysema: histopathologic-CT correlation. *Radiology.* 1996; 200:665-71.
5. Bankier AA, de Maertelaer V, Keyzer C, Gevenois PA. Pulmonary emphysema: Subjective visual grading versus objective quantification with macroscopic morphometry and thin-section CT densitometry. *Radiology.* 1999;211:851-8.
6. Hruban RH, Meziane MA, Zerhouni EA et al. High resolution computed tomography of inflation-fixed lungs. Pathologic-radiologic correlation of centrilobular emphysema. *Am Rev Respir Dis.* 1987;136:935-40.
7. Remy-Jardin M, Edme JL, Boulenguez Ch, Remy J, Mastora I, Sobaszek A. Longitudinal follow-up study of smoker's lung with thin-section CT in correlation with pulmonary function tests. *Radiology.* 2002;222:261-70.
8. Watz H, Breithecker A, Rau WS, Kriete A. Micro-CT of the human lung: imaging of alveoli and virtual endoscopy of an alveolar duct in a normal lung and in a lung with centrilobular emphysema – Initial observations. *Radiology.* 2005;236:1053-8.
9. Hogg JC, McDonough JE, Sánchez PG et al. Micro-computed tomography measurements of peripheral lung pathology in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2009;6:546-9.
10. Copley SJ, Wells AU, Müller NL et al. Thin-section CT in obstructive pulmonary disease: Discriminatory value. *Radiology.* 2002;223-812-9.
11. Fraser RG, Fraser RS, Renner JW et al. The roentgenologic diagnosis of chronic bronchitis: a reassessment with emphasis on parahilar bronchi seen end-on. *Radiology.* 1976;120:1-9.

12. Webb WR. Radiology of obstructive pulmonary disease. *AJR*. 1997;169:637–47.
13. Bates DV, Gordon CA, Paul GI et al. Chronic bronchitis: Report of the third and fourth stages of the co-ordinated study of chronic bronchitis in the Department of Veterans Affairs, Canada. *Med Serv J Can*. 1966;22:1–59.
14. Kim SJ, Im JG, Kim IO et al. Normal bronchial and pulmonary arterial diameters measured by thin section CT. *J Comput Assist Tomogr*. 1995;19:365–9.
15. Tiddens HA, Pare PD, Hogg JC, Hop WC, Lambert R, Jongste JC. Cartilaginous airway dimensions and airflow obstruction in human lungs. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:260-6.
16. Nakano Y, Muro S, Sakai H et al. Computed tomographic measurements of airway dimensions and emphysema in smokers. Correlation with lung function. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:1102-8.
17. Venkatraman R, Raman R, Raman B et al. Fully automated system for three-dimensional bronchial morphology analysis using volumetric multidetector computed tomography of the chest. *J Digit Imaging*. 2006;19:132-9.
18. Hasegawa M, Nasuhara Y, Onodera Y et al. Airflow limitation and airway dimensions in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:1309–15.
19. Mortani Barbosa E Jr, Song G, Tustison N et al. Computational analysis of thoracic multidetector row HRCT for segmentation and quantification of small airway air trapping and emphysema in obstructive pulmonary disease. *Acad Radiol*. 2011;18:1258-69.
20. Coxson HO, Lam S. Quantitative assessment of the airway wall using computed tomography and optical coherence tomography. *Proc Am Thorac Soc*. 2009;6:439-43.
21. Melchor R, González N. Neumonía en la EPOC. En: Opiniones en neumología. Infecciones respiratorias. Madrid:Castillo Gómez, 1996:19-28.
22. Rodríguez-Roisín R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest*. 2000;117(5 Suppl 2):398S-401S.
23. Rosell A, Monsó E, Soler N et al. Microbiologic determinants of exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med*. 2005;165:891-7.
24. Tashkin DP, Detels R, Simmons M et al. The UCLA population studies of chronic obstructive respiratory disease: XI. Impact of air pollution and smoking on annual change in forced expiratory volume in one second. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149:1209-17.
25. Han KM, Kazerooni EA, Lynch DA et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in the COPD Gene Study: Associated radiologic phenotypes. *Radiology*. Published online before print. July 25, 2011, doi: 10.1148/radiol.11110173.
26. Franquet T, Müller NL, Giménez A, Domingo P, Plaza V, Bordes R. Semiinvasive pulmonary aspergillosis in chronic obstructive pulmonary disease: radiologic and pathologic findings in nine patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2000;174:51-6.

27. Kiri VA, Soriano J, Visick G, Fabri L. Recent trends in lung cancer and its association with COPD: an analysis using the UK GP Research Database. *Prim Care Resp J.* 2010;19:57-61.
28. Yang IA, Relan V, Wright CM et al. Common pathogenic mechanisms and pathways in the development of COPD and lung cancer. *Expert Opin Ther Targets.* 2011;15:439-56.
29. Etzel CJ, Amos CI, Spitz MR. Risk for smoking-related cancer among relatives of lung cancer patients. *Cancer Res.* 2003;3:8531-5.
30. Côté ML, Kardia SL, Wenzlaff AS, Ruckdeschel JC, Schwartz AG. Risk of lung cancer among white and black relatives of individuals with early-onset lung cancer. *JAMA.* 2005;293:3036-42.
31. Caramori G, Casolari P, Cavallesco GN, Giuffrè S, Adcock I, Papi A. Mechanisms involved in lung cancer development in COPD. *Int J Biochem Cell Biol.* 2011;43:1030-44.
32. Aberle DR, Adams AM, Berg CD et al. National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med.* 2011;365:395-409.
33. Bechtel JJ, Kelley WA, Coons TA, Klein MG, Slagel DD, Petty TL. Lung cancer detection in patients with airflow obstruction identified in a primary care outpatient practice. *Chest.* 2005;127:1140-5.
34. De Torres JP, Marín JM, Casanova C et al. Lung cancer in patients with COPD: Incidence and predicting factors. *AJRCCM.* Article in Press. Published on July 28, 2011 as doi:10.1164/rccm.201103-0430OC.
35. de Torres JP, Bastarrika G, Wisnivesky JP et al. Assessing the relationship between lung cancer risk and emphysema detected on low-dose CT of the chest. *Chest.* 2007;132:1932-8.
36. Stoloff IL, Kanofsky P, Magilner L. The risk of lung cancer in males with bullous disease of the lung. *Arch Environ Health.* 1971; 22:163-7.
37. Tsutsui M, Araki Y, Shirakusa T, Inutsuka S. Characteristic radiographic features of pulmonary carcinoma associated with large bulla. *Ann Thorac Surg.* 1988;46:679-83.
38. Kirchner J, Kirchner EM, Goltz JP, Lorenz VW, Kickuth R. Prevalence of enlarged mediastinal lymph nodes in heavy smokers-a comparative study. *Eur Radiol.* 2011;21:1594-9.
39. Tamura M, Oda M, Matsumoto I, Waseda R, Watanabe G. Pattern and predictors of false positive lymph node involvement on positron emission tomography in patients with non-small cell lung cancer. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2011 Jul 25. [Epub ahead of print].
40. Gammon RB, Shin MS, Buchalter SE. Pulmonary barotrauma in mechanical ventilation. Patterns and risk factors. *Chest.* 1992;102:568-72.
41. Giménez A, Franquet T. Aplicaciones de las nuevas técnicas de imagen en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). En: *Il Curso de Técnicas de Imagen en Neumología y Cirugía Torácica.* Directores del curso: Dr. Jesús de la Torre Fernández y Dra. Pilar de Lucas Ramos. 2010.