

Imagen funcional del pulmón en la EPOC

GERMÁN PECES-BARBA ROMERO

Servicio de Neumología
Fundación Jiménez Díaz - CAPIO. CIBERES
e-mail: Gpeces@fjd.es

RESUMEN

Las técnicas de imagen han pasado de ofrecer una mera información acerca de la anatomía de una lesión a ofrecer la posibilidad de analizar además la funcionalidad de la estructura examinada y encuadrarla dentro de la fisiopatología que se asocia a la enfermedad en cuestión. En este capítulo se revisan las técnicas de tomografía computarizada (TC) y de resonancia magnética con gases magnéticos capaces de ofrecer información funcional del pulmón en la EPOC.

En el estudio del pulmón, la TC de alta resolución permite obtener información del estado de las vías aéreas, sus cambios dinámicos en respuesta a una enfermedad o de un tratamiento y del estado de ventilación de una región determinada. Dentro del estudio de la EPOC, la posibilidad de analizar la densidad pulmonar mediante las unidades Hounsfield ha establecido un nuevo patrón de referencia para el diagnóstico del enfisema pulmonar y puede abrir nuevos conceptos de diferenciación fenotípica de esta enfermedad.

La resonancia magnética con gases magnéticos ha facilitado un nuevo abordaje en el estudio funcional del pulmón. Esta técnica aporta mayor dinamismo que la TC, pero por ahora alcanza menor resolución anatómica. La posibilidad que ofrece ver el espacio aéreo marcado con gases magnéticos ha posibilitado obtener datos hasta ahora indetectables por otras técnicas, como la existencia de lesiones precoces en los pulmones de fumadores asintomáticos, incluso de fumadores pasivos. Mediante el análisis de los coeficientes aparentes de difusión (ADC), esta técnica permite obtener una estimación de la estructura pulmonar y de los tamaños de los espacios aéreos distales, útiles en el diagnóstico precoz del enfisema pulmonar con una resolución que por ahora permanece fuera del alcance de la TC de alta resolución.

PALABRAS CLAVE: Tomografía computarizada, resonancia magnética, gases hiperpolarizados, enfisema.

1. Tomografía computarizada del pulmón

1.1 Análisis de las vías aéreas

Por ahora sigue sin ser posible realizar un análisis de la estructura de una vía aérea sin realizar métodos invasivos, como biopsias. Las enfermedades obstructivas se acompañan de un marcado remodelado de estas vías aéreas, cuya intensidad condiciona el pronóstico en la enfermedad de base, bien se trate de asma bronquial o de EPOC. La biopsia,

además de ser invasiva, sólo permitiría una aproximación única, sin la posibilidad de realizar un seguimiento longitudinal de la progresión de la enfermedad o de su posible respuesta al tratamiento. Afortunadamente, existen avanzadas técnicas de tomografía computarizada (TC) que permiten cuantificar las dimensiones de las paredes de las vías aéreas y evaluarlas en el contexto clínico y de investigación de la patogénesis del remodelado que induce la enfermedad de base.

El remodelado de las vías aéreas se define por la presencia de cambios en la composición, contenido y organización de

los componentes celular y molecular de la pared. Estos cambios pueden contribuir directamente al estrechamiento de la luz o a un efecto potenciado de la contracción del músculo liso. Las técnicas de tomografía computarizada permiten medir el grosor de la pared y el área de sección de la misma y muestran una excelente concordancia y correlación con las mediciones obtenidas a partir de muestras histológicas. La información obtenida con TC es obviamente más simple y no ofrece detalles. No puede distinguir los componentes de la pared que están engrosados, pero en cambio, proporciona una capacidad casi ilimitada de poder medir múltiples unidades de manera repetitiva abriendo unas posibilidades fuera del alcance que pueda proporcionar el análisis histológico.

Los cortes de TC habitualmente realizados en este tipo de estudios son finos, de 1 a 2 mm, con intervalos de 10 mm entre ellos. Los nuevos aparatos con sistema de detector múltiple permiten hacer cortes aún más finos, que generalmente se obtienen durante el tiempo de una apnea. Dado que las dimensiones de las vías aéreas dependen del volumen pulmonar a que se miden, es muy importante realizar siempre las mediciones bajo las mismas condiciones de volumen pulmonar y dentro de la misma parte de ciclo respiratorio, por lo que algunos autores aconsejan utilizar un control espirométrico del volumen pulmonar durante las adquisiciones.

Después de un primer periodo en que se realizaban mediciones manuales o manuales asistidas por ordenador, para calcular las áreas y grosores de las vías aéreas, se ha pasado ahora a la utilización de un análisis automático que detecta por sí mismo la localización de una vía aérea y es capaz de sus áreas y grosores de manera independiente. El sistema se basa en un análisis de barrido de la densidad de los píxeles, mediante cuantificación de las unidades Hounsfield (UH), que permiten ir demarcando los límites internos y externos de las paredes de las vías aéreas¹. Este sistema ha demostrado tener suficiente sensibilidad como para que pueda ofrecer una adecuada reproducibilidad de los resultados, pero choca con la capacidad de definición a la hora de analizar las vías aéreas pequeñas, donde reside la principal alteración patológica de la EPOC. La TC puede acceder al análisis de vías aéreas de hasta incluso de 0,5 mm de diá-

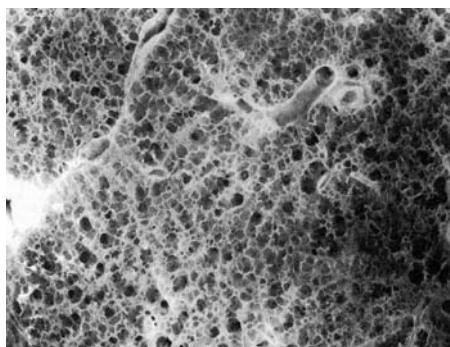
metro, pero los resultados obtenidos están por ahora sujetos a demasiados errores como para poder ser utilizados con fines clínicos o de investigación. Sin embargo, se ha demostrado que existe una correlación muy buena entre los grosores obtenidos en las vías aéreas grandes, analizados mediante técnicas de TC y los obtenidos en las vías aéreas pequeñas, analizados mediante técnicas histológicas, con una R^2 de 0,57². De esta manera, se podría asumir que la lesión encontrada en las vías grandes, más precisa si se usa la técnica de TC, tendría su reflejo en una lesión similar a nivel de las vías aéreas periféricas, donde yacen los principales cambios patológicos encontrados en las vías aéreas de la EPOC.

Otras aplicaciones de la TC funcional del pulmón son las del estudio de las heterogeneidades de las vías aéreas, el estudio del atrapamiento aéreo y el análisis del parénquima pulmonar en la EPOC.

1.2 Estudio de la heterogeneidad de las vías aéreas

Por la variabilidad que puede detectarse en el estado de las vías aéreas en su evolución, esta aplicación ha sido más estudiada en el asma bronquial que en la EPOC. Las determinaciones que se han hecho en las vías aéreas de los pacientes asmáticos con el uso de la TC han mostrado la existencia de una luz interna muy variable, con presencia de datos de estar tanto aumentada como disminuida, engrosamiento de la pared, excesiva respuesta de contracción ante un estímulo, patrón de perfusión en mosaico y atrapamiento aéreo en espiración³. Comparando las vías aéreas de sujetos normales y de pacientes con asma, se ha visto que estos últimos tienen un área más reducido en condiciones basales, pero con gran variabilidad, de manera que llega a igualarse a la de los sujetos controles tras la administración de salbutamol⁴. Al cuantificar la reducción de la luz bronquial provocada por la administración de metacolina, se observó una ausencia de diferencias entre los cambios encontrados a nivel de las vías aéreas grandes o pequeñas⁵. En general, la severidad del engrosamiento de las paredes de las vías aéreas siempre guarda relación con la severidad y la duración de la enfermedad^{6,7,8}. No existe, en cambio, una relación clara entre las medidas obtenidas con el TC y el grado de respuesta existente a la metacolina o a los bron-

Pulmón enfisematoso



Pulmón enfisematoso

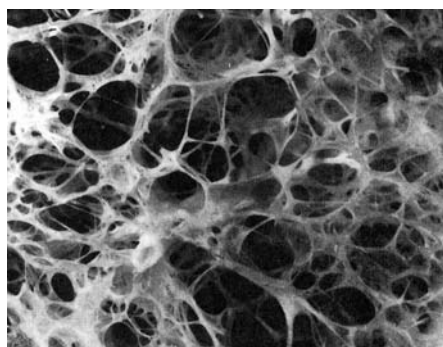


FIGURA 1. Las imágenes superiores muestran la menor densidad de tejido existente en el pulmón enfisematoso. Los cortes de TC de alta resolución permiten cuantificar la densidad de tejido en unidades Hounsfield para detectar la presencia de enfisema.

codilatadores, existiendo resultados que apuntan en direcciones contrapuestas^{6,9}. El uso de los nuevos aparatos de TC con multidetectores ha permitido llegar a analizar hasta las vías aéreas de la 5.^a generación del árbol bronquial, con posibilidades incluso de obtener información de buena parte de las vías de las 6.^a y 7.^a generaciones. En ellas puede medirse el grosor de la pared y su relación con el área de la luz, parámetros útiles para valorar la evolución del remodelado existente en el asma y en la EPOC². En el caso de la EPOC, la TC funcional se ha venido utilizando principalmente para la cuantificación de enfisema, realizada mediante el análisis de los coeficientes de atenuación medidos en UH. Existen en cambio algunos estudios realizados en pacientes con EPOC que han correlacionado el nivel de enfisema con el del grosor de la vía aérea y ambos, con el de obstrucción espirométrica¹⁰. El análisis de las imágenes obtenidas con TC ha permitido también distinguir tres tipos de patrones presentes en pacientes con EPOC, según que presenten predominantemente afectación de la vía aérea, predominantemente enfisema o una combinación de ambos¹⁰.

Esta diferenciación es nueva y abre una posibilidad más de entre las existentes a la hora de realizar un estudio de los posibles fenotipos que tiene la EPOC, posibilidad no tenida en cuenta antes del uso de las nuevas aplicaciones de la TC y cuyo significado por ahora se desconoce.

1.3 Estudio de la distribución de la ventilación

Para conocer la distribución de la ventilación mediante TC es necesario utilizar un gas que tenga unas características de captación radiológica diferentes de las del aire. De esta manera, es posible determinar la ventilación total regional del pulmón. El uso del gas xenón, junto con los nuevos aparatos de TC multidetectores permiten adquisiciones seriadas de gran velocidad y abren la posibilidad de medir la ventilación regional del pulmón. Con esta técnica pueden elaborarse curvas de llenado y de lavado del xenón y puede obtenerse información específica del comportamiento regional hasta alcanzar una resolución mínima del tamaño de un pixel. Sin embargo, por ahora la técnica es aplicable só-

lo a nivel experimental ya que requiere de múltiples captaciones sincronizadas con el mismo punto de volumen inspirado cada una de ellas, lo cual es sólo posible en estudios de experimentación animal¹¹. A nivel experimental, también se han llegado a realizar adquisiciones con aparatos de TC de doble fuente, donde se aplican simultáneamente dos intensidades, siendo posible separar la señal del xenón de la del tejido pulmonar en una única maniobra de respiración única¹². Esta técnica no invasiva aporta además mayor resolución que las técnicas de distribución de la ventilación basadas en el uso de radioisótopos captados por gammacámaras.

1.4 Estudio del atrapamiento aéreo

Mediante cortes de TC obtenidos en espiración pueden apreciarse diferencias regionales de atenuación motivadas por un cierre no homogéneo de las vías aéreas. Regiones con presencia de algún grado de atrapamiento aéreo pueden verse incluso en sujetos normales, pero son claramente evidentes en pacientes con EPOC o asma, donde el grado de atrapamiento guarda una estrecha relación con la gravedad de la enfermedad^{4,13,14}. Existen también aproximaciones al estudio de la ventilación regional del pulmón y del atrapamiento aéreo mediante la combinación de TC y el uso xenón. Con ello se obtiene una información cuantitativa de las zonas de atrapamiento aéreo, generalmente asociadas a mínima ventilación.

1.5 Cuantificación del enfisema pulmonar en la EPOC

La cuantificación de la densidad de tejido pulmonar se realiza mediante el análisis de las UH de cada pixel. Puede medirse el valor de atenuación media obtenida en el tejido pulmonar como índice de enfisema o medir áreas con un valor inferior al punto de corte estimado correspondiente al enfisema (-950). Aplicado sobre cortes de alta resolución, todo ello permite aumentar la sensibilidad de la técnica y detectar enfisemas de menor intensidad (figura 1). Sin embargo, esta técnica tiene algunas limitaciones, como la variabilidad existente en las atenuaciones obtenidas en sujetos normales¹⁵ y por el cambio de densidades agua-aire existentes con cada volumen pulmonar, que no están estandariza-

das y que obligan a tener que realizar calibraciones precisas previo al análisis de las UH.

Se han publicado numerosos estudios para detectar enfisema mediante estimaciones de las áreas de baja atenuación. Correlacionan bien con la capacidad de difusión, aunque no tanto con el grado de obstrucción espirométrica, quizás porque este último depende tanto de la pérdida de retracción elástica como de la inflamación de las vías aéreas. Nakanoy y col¹⁰ han demostrado que mediante el análisis combinado de las vías aéreas y del grado de enfisema se puede llegar a obtener una correlación aceptable con el nivel de obstrucción espirométrica. En cualquier caso, hasta la fecha la TC ha mostrado ser poco sensible para detectar enfisemas de grado leve o incipiente. Las correlaciones realizadas entre los valores de TC y de morfometría microscópica suelen ser pobres en los grados de enfisema leve^{16,17}. Las correlaciones entre morfometría macroscópica y TC siguen siendo igualmente pobres en los enfisemas de grado leve¹⁸. Los estudios generales de correlación que toman en conjunto todo el rango de datos morfométricos existentes en una población de estudio amplia, abarcando desde enfisemas de grado leve a enfisemas grave, muestran en general bastante buena correlación con la TC, pero cuando se intenta correlacionar por separado los datos correspondientes sólo a enfisemas leves, la correlación deja de ser significativa¹⁹. Analizando tres rangos de valores de UH, mayor de -500 (agua), entre -500 y -910 (parénquima normal) y menor de -910 (enfisema) se ha podido llegar a realizar una estimación de la función pulmonar total y regional, así como una predicción de la función pulmonar tras la cirugía de resección por cáncer de pulmón con una mayor precisión que la obtenida con el método tradicional de radioisótopos²⁰.

2. Resonancia Magnética Nuclear del Pulmón

Al estar el pulmón fundamentalmente constituido por aire, la escasa presencia de protones, procedentes del agua que está presente en el tejido y la sangre, proporciona una señal muy baja para la reconstrucción de las imágenes clásicas de resonancia magnética (RM) basadas en este núcleo. Por otra parte, la estructura pulmonar con presencias repeti-

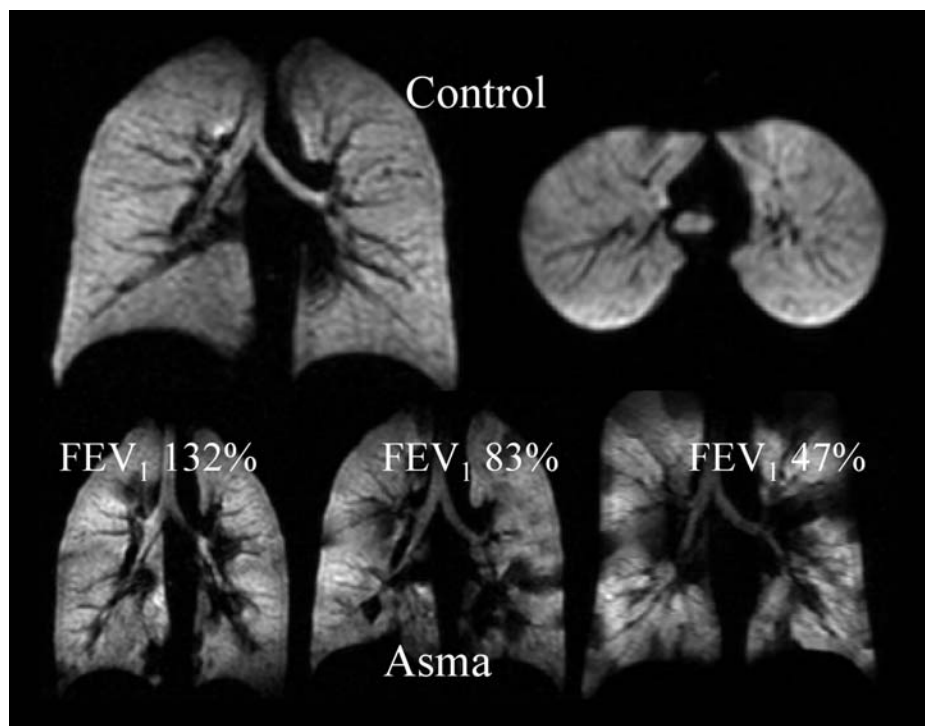


FIGURA 2. Imágenes de ventilación obtenidas mediante RMN de He3 en un sujeto normal y en tres pacientes asmáticos con diferentes niveles de obstrucción espirométrica. Las irregularidades en la distribución de la ventilación se acrecientan al aumentar la severidad de la obstrucción. Altés TA. JMRI. 2001; 13:378-84 (con permiso del autor).

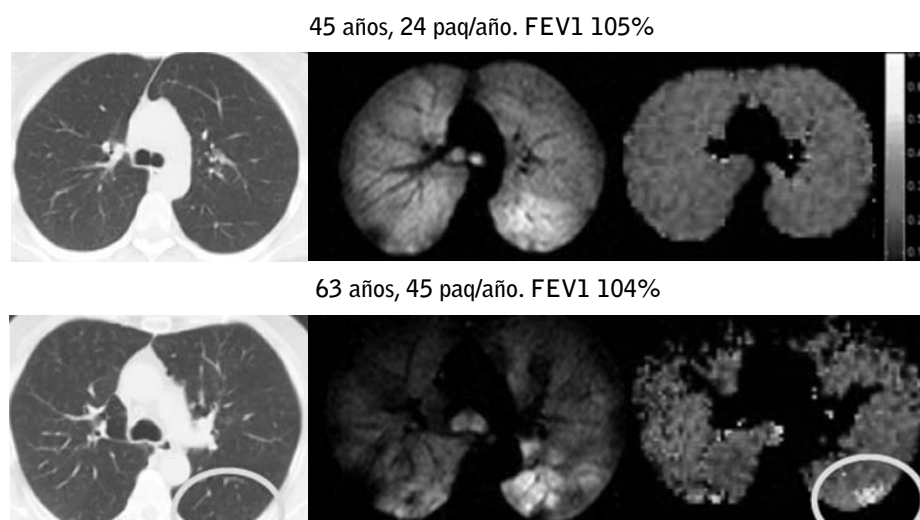


FIGURA 3. Imagen de CT y de mapa de ADC de rango largo de dos sujetos fumadores asintomáticos, con FEV1 normal, pero con distinta intensidad de tabaquismo acumulado. Puede apreciarse la existencia de zonas de irregularidades en la distribución de la ventilación que se asocian a la existencia de agrandamiento de los espacios aéreos (tonos más brillantes) que no se detectan con la determinación de las UH de la CT. (Cortesía de Prof. T.A. Altés. Universidad de Virginia).

das de interfases aire-tejido disminuye y artefactúa aún más la señal obtenida con esta técnica convencional o de protón. La RM de protón nunca llegará a constituir una técnica de rutina en el estudio del tórax, aunque puede tener su utilidad en algunas situaciones, como derrames pleurales, neumonías, tumores de pared y en el estudio del mediastino. Para mejorar su rendimiento, las aplicaciones se han derivado hacia la captación de imágenes proporcionadas por agentes de contraste dirigidos al estudio de la perfusión, por una parte, y al estudio del espacio aéreo, por otra.

2.1 Perfusión pulmonar

La administración por vía intravenosa de gadolinio como contraste ha permitido analizar el lecho vascular pulmonar mediante RM. La técnica no puede por ahora competir con la resolución que alcanza la TC, pero puede tener su aplicación en casos de mujeres en periodo de gestación o en algunos casos que requieran de un estudio seriado o de la cuantificación de una res-

puesta terapéutica. Si se utilizan agentes de contraste, la capacidad de realizar secuencias ultrarrápidas de imágenes, de hasta 2 ms, permite realizar un mapeo completo de la vascularización pulmonar hasta la quinta o sexta generación, así como de la perfusión, durante el tiempo que dura una apnea, incluyendo las reconstrucciones tridimensionales de las imágenes y el análisis tanto de los lechos arteriales como de la perfusión de las distintas zonas pulmonares asimismo y ha demostrado ser útil en el diagnóstico del tromboembolismo pulmonar en pacientes con sospecha de padecer esta patología²¹.

2.2 Espacio aéreo

El análisis funcional del espacio aéreo requiere de la administración de un gas trazador inspirado seguido de la adquisición de imágenes durante una apnea posterior. Se utilizan principalmente gases hiperpolarizados, como el 3-He, y otros gases que no requieren hiperpolarización como el SF₆ y el 129-Xe. Se trata de una técnica experimental que hasta la fecha no ha pasado a tener aplicación clínica directa, aunque dispone de una gran potencialidad en su aplicación a corto o medio plazo. La introducción de los gases hiperpolarizados ha abierto un amplio campo de posibilidades por tratarse de gases no tóxicos y que facilitan la obtención de señales muy intensas para la reproducción de las imágenes y la aplicación de análisis dinámicos y de funcionalidad. El 3-He es y ha sido el gas más ampliamente utilizado en los estudios de investigación por tener una mejor relación de señal ruido y permanecer en el espacio aéreo sin interacción alguna, al contrario que el 129-Xe que es liposoluble y a altas concentraciones tiene propiedades anestésicas. En cambio, el 3-He tiene el inconveniente de ser un gas muy escaso en nuestro medio y, por lo tanto, de elevado coste. De ahí que se hayan alcanzado importantes avances en las resoluciones obtenidas con el 129-Xe, que dispone de magnetismo propio y no precisa ser hiperpolarizado antes de la adquisición de las imágenes.

El proceso de hiperpolarización se consigue mediante bombardeo óptico por haz de láser. Una vez hiperpolarizado, el gas debe mantenerse permanentemente dentro de un campo magnético para impedir su despolarización hasta el momento de su aplicación. Si se despolariza pierde sus

propiedades magnéticas. El gas debe administrarse con el sujeto ya instalado en el campo magnético del instrumento de RM, para que mantenga íntegras sus propiedades. Cuando recibe la radiofrecuencia necesaria para la captura de las imágenes, el gas vuelve a despolarizarse, y para volver a utilizarlo hay que empezar de nuevo el proceso de hiperpolarización. Por ello, las adquisiciones de imágenes se realizan con secuencias especiales de radiofrecuencia que van encaminadas a minimizar este proceso de despolarización. La utilización de la RM con gases magnéticos permite obtener una imagen anatómica convencional o diferentes aproximaciones de imágenes funcionales pulmonares que pueden aplicarse para la valoración de la fisiopatología pulmonar y para estudios de estructura y función pulmonares.

La imagen anatómica que actualmente ha llegado a obtenerse con estas técnicas dista mucho de admitir comparación con las imágenes que proporciona la TC de alta resolución. Por ahora se ha abandonado la idea de progresar en esta técnica para obtener imágenes anatómicas que pudieran ser de utilidad clínica y los estudios se han centrado en la adquisición de imágenes funcionales con información exclusiva que no podría ser aportada por otras técnicas, como la de distribución regional de la ventilación y el análisis de la estructura del espacio aéreo distal conseguido mediante el cálculo de los coeficientes aparentes de difusión (ADC).

La distribución regional de la ventilación puede analizarse mediante el cálculo de las constantes de ventilación a partir de la intensidad de la señal, obtenida píxel a píxel, que se va adquiriendo durante una inspiración²². Una adquisición de imágenes ultrarrápidas permite obtener, por ejemplo, hasta más de 600 imágenes durante una inspiración. Esta técnica podría suponer una interesante aportación funcional, aunque por ahora sin validar, y de interés para efectuar comparaciones con las variables conocidas en la fisiopatología respiratoria en el análisis de la distribución de la ventilación^{23,24}. La interacción existente entre los átomos de 3-He y O₂, con despolarización del primero en presencia del segundo, ha servido también para poder estimar un mapa de las concentraciones intrapulmonares de oxígeno a partir de la intensidad de señal emitida por el 3-He²⁵. Esta estimación, en principio atractiva, tiene en cambio la limitación de

que existen otras variables que pueden influir en la cantidad de ^3He en una determinada zona pulmonar, principalmente las debidas a las alteraciones en la distribución de la ventilación, que deben tenerse en cuenta para validarlo. La técnica de adquisición analiza la intensidad de señal existente en un pixel de la imagen en función del tiempo. De esta forma puede realizarse una estimación del tamaño del espacio aéreo representado en este pixel y la constante de ventilación, o que este espacio aéreo tiene. La irregularidad existente en la arquitectura de ramificación de las vías aéreas por una parte y de la de los espacios aéreos por otra, unido a que un pixel representa una multitud de espacios aéreos porque transmite información de todo el grosor del parénquima, introduce variables limitantes difíciles de tener en cuenta y cuya importancia están actualmente siendo investigadas²⁶. La distribución de la ventilación se obtiene sobre la base de que la señal adquirida en un determinado pixel refleja la cantidad de gas que llega a esta área. De esta manera pueden obtenerse imágenes tridimensionales volumétricas.

Las imágenes obtenidas para el estudio de la distribución de la ventilación se han aplicado en clínica para analizar la funcionalidad de la vía aérea en pacientes asmáticos, donde pueden claramente apreciarse las irregularidades motivadas por el broncoespasmo durante una crisis, así como el efecto del broncodilatador en la tendencia a la homogenei-

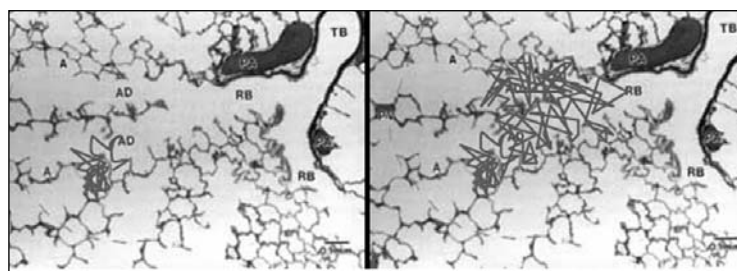


FIGURA 4. Representación esquemática de los movimientos aleatorios de las moléculas de helio en los rangos de tiempo cortos y largo. Cada uno de ellos ofrece información de estructuras anatómicas distintas, espacio alveolar en el tiempo corto y grupos de alveolos en el tiempo largo. TB: Bronquiolo terminal. RB: Bronquiolo respiratorio. AD: Conducto alveolar. A: Alveolos. (Cortesía de Prof. T.A. Altes. Universidad de Virginia).

zación de esta distribución de la ventilación (figura 2). También se ha podido observar que sujetos fumadores con función pulmonar normal pueden tener irregularidades en la distribución de la ventilación²⁷(figura 3).

2.3 Coeficientes aparentes de difusión (ADC)

El coeficiente aparente de difusión (ADC) mide la capacidad de homogeneización de la concentración de ^3He dentro de un espacio. Puede ser utilizado para medir la estructura pulmonar porque la difusión libre de este gas está restringida por el tamaño de los espacios alveolares. Esto permite evaluar las alteraciones estructurales existentes, por ejemplo en el enfisema pulmonar. Depende por tanto del coeficiente de difusión del ^3He y del volumen del espacio en

el cual debe homogeneizarse²⁸. En espacios más amplios, el ADC es mayor, pero cuando el espacio es superior al de la capacidad de difusión libre del gas, se alcanza el límite de la resolución y este coeficiente no podría ser utilizado. Afortunadamente, el tamaño alveolar está por debajo de este límite y la técnica permite estimar los tamaños de los espacios alveolares y sirve de referencia para el diagnóstico del enfisema pulmonar. Algunos estudios experimentales en animales con enfisema inducido ya han llevado a cabo la comparación de los ADC con datos morfométricos de medidas de los espacios aéreos²⁹. También se ha comprobado la existencia de una



FIGURA 5. Mapa de valores de ADC de rango largo. Los espacios aéreos más grandes se representan con un color más claro. Nótese el agrandamiento de los espacios aéreos que se incrementa con la intensidad de la exposición al humo del tabaco y es también detectado en fumadores pasivos
A. Fumador pasivo de baja exposición. B. Fumador pasivo de alta exposición. C. Fumador activo

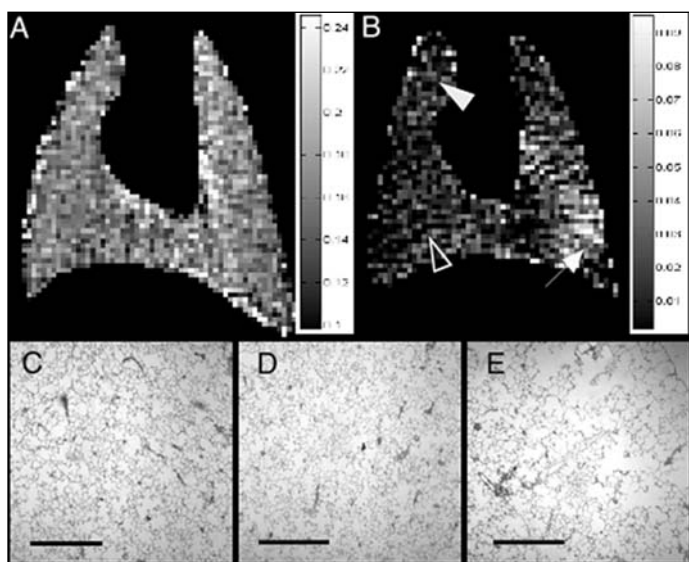


FIGURA 6. Análisis de un pulmón de rata sana mediante resonancia magnética con He hiperpolarizado aplicando la cuantificación de los valores de ADC mediante tiempo corto (A) y tiempo largo (B). A pesar de tratarse de un pulmón sano, existen algunas diferencias regionales en los tamaños alveolares. Los cortes anatómicos C, D y E corresponden a las flechas de la imagen B. El corte correspondiente a la imagen E muestra unos espacios aéreos agrandados que se detectan con los ADC de rango largo (imagen E, flecha inferior) y no se detectan con los ADC de rango corto (imagen A). Ref 32.

alta correlación estadística entre los valores de ADC y las superficies alveolares internas, así como una similitud en la distribución de los histogramas de frecuencias de los valores de ADC y de superficies alveolares³⁰. En una primera aproximación de la aplicación de esta técnica en pacientes con enfisema pulmonar, se ha podido demostrar que el valor de los ADC es significativamente mayor en éstos que en los controles y se correlaciona con el valor del FEV1. También se demostró en un estudio que los ADC se encuentran más elevados en las regiones pulmonares superiores, lo que indica una mayor presencia de enfisema, excepto en dos casos con enfisema por déficit de alfa-1-antitripsina donde se detectó una mayor afección de las regiones inferiores³¹.

El ADC puede ser calculado con dos diferentes escalas de tiempos, tiempos cortos (milisegundos) y tiempos largos (segundos). Los primeros dan una información acerca de las dimensiones alveolares. Los segundos ofrecen información de la microestructura de la destrucción tisular entre acinos

vecinos. (figura 4) y son más sensibles para detectar el remodelado pulmonar de la EPOC, así como la progresión de la enfermedad o la respuesta al tratamiento³².

Estos prometedores resultados indican que el mapa de valores de ADC obtenido por RM de 3-He podría ser la herramienta esperada para la detección precoz del enfisema pulmonar y, por tanto, del 20% de fumadores susceptibles de padecerlo. Las técnicas de función pulmonar no han llegado a detectar el enfisema incipiente y la TC, aunque proporciona excelentes imágenes, tiene por ahora una capacidad de resolución espacial limitada para la definición de los espacios aéreos más distales^{33,34} y pierde sensibilidad en la detección del enfisema leve³⁵. Sin embargo, por ahora sigue siendo prematuro asumir que el mapa de los ADC pueda representar la realidad de la estructura histológica pulmonar. Los ADC son datos no basados directamente en una imagen, sino cálculos funcionales que tienen en cuenta el coeficiente de difusión del 3-He en un espacio aéreo irregular donde este gas debe acceder. Datos recientes, obtenidos con la aplicación de los ADC con rangos largos de tiempo han mostrado tener mayor sensibilidad para detectar

cambios precoces del pulmón existentes en fumadores asintomáticos con y sin EPOC, cambios que no fueron detectados mediante el análisis de las UH en la TC de alta resolución. Los valores de ADC presentaron una correlación significativa con los coeficientes de paquetes/año y con los valores de la capacidad de difusión de CO. En cambio, los valores espirométricos no correlacionaban con ninguno de los parámetros anteriores, así como tampoco las estimaciones de enfisema medidos por UH con la TC de alta resolución³⁶. La figura 5 muestra el mapa de valores de los ADC de rango largo en fumadores pasivos de diferente nivel de exposición y en fumador activo. De igual modo, estudios experimentales realizados en ratas han demostrado que los valores de ADC de rango largo tienen mayor sensibilidad y guardan una mejor correlación con los valores morfométricos analizados en muestras histológicas que los ADC de rango corto (figura 6)³². Esta nueva aplicación, introducida con posterioridad a la del rango corto, abre ahora un nuevo

campo de interés. Las imágenes funcionales que proporcionan los análisis de los ADC permiten comparar los parámetros clásicos de función pulmonar con otros nuevos, también de función, pero procedentes del análisis de unas imágenes, no del laboratorio de función pulmonar. Ahora es posible conocer la función de cada región pulmonar, incluso de cada pixel recogido en la adquisición de la imagen pulmonar, lo que ofrece una nueva información muy valiosa y un planteamiento nuevo en el abordaje del conocimiento de la fisiopatología pulmonar.

BIBLIOGRAFÍA

1. McNitt-Gray MF, Goldin JG, Johnson TD, Tashkin DP, Aberle DR. Development and testing of image-processing methods for the quantitative assessment of airway hyperresponsiveness from high-resolution CT images. *J Comput Assist Tomogr* 1997; 21: 939–947.
2. Nakano Y, Wong JC, de Jong PA, et al. The prediction of small airway dimensions using computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 142–146.
3. de Jong PA, Müller NL, Paré PD, Coxson HO. Computed tomographic imaging of the airways: relationship to structure and function. *Eur Respir J*. 2005;26:140-52
4. Beigelman-Aubry C, Capderou A, Grenier PA, et al. Mild intermittent asthma: CT assessment of bronchial cross-sectional area and lung attenuation at controlled lung volume. *Radiology* 2002; 223: 181–187.
5. Okazawa M, Muller N, McNamara AE, Child S, Verburgt L, Pare PD. Human airway narrowing measured using high resolution computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1557–1562.
6. Little SA, Sproule MW, Cowan MD, et al. High resolution computed tomographic assessment of airway wall thickness in chronic asthma: reproducibility and relationship with lung function and severity. *Thorax* 2002; 57: 247–253.
7. Niimi A, Matsumoto H, Amitani R, et al. Airway wall thickness in asthma assessed by computed tomography. Relation to clinical indices. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1518–1523.
8. Kasahara K, Shiba K, Ozawa T, Okuda K, Adachi M. Correlation between the bronchial subepithelial layer and whole airway wall thickness in patients with asthma. *Thorax* 2002; 57: 242–246.
9. Boulet L, Belanger M, Carrier G. Airway responsiveness and bronchial-wall thickness in asthma with or without fixed airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 865–871.
10. 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: 1102–1108.
11. van Beek EJR, Hoffman EA. Functional Imaging: CT and MRI. *Clin Chest Med*. 2008; 29: 195–227.
12. Saba, OI.; Fuld, MK.; Krauss, B.; Van Beek, EJ.; McLennan, G.; Hoffman, EA. Dual Energy MDCT for Volumetric Assessment of V/Q: Initial Experiences; American Thoracic Society Annual Meeting; San Francisco, CA. 2007. p. A938.
13. Grenier PA, Beigelman-Aubry C, Fetita C, Preteux F, Brauner MW, Lenoir S. New frontiers in CT imaging of airway disease. *Eur Radiol* 2002; 12: 1022–1044.
14. Lucidarme O, Coche E, Cluzel P, Mourey-Gerosa I, Howarth N, Grenier P. Expiratory CT scans for chronic airway disease: correlation with pulmonary function test results. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 170: 301–307.
15. Adams H, Bernard M, McConnochie K. An appraisal of CT pulmonary density mapping in normal subjects. *Clinical Radiology* 1991;43:238–242.
16. Gevenois PA, De Vuyst P, Sy M, et al. Pulmonary emphysema: quantitative CT during expiration. *Radiology* 1996; 199: 825–829.
17. Goris ML, Zhu HJ, Blankenberg F, Chan F, Robinson TE. An automated approach to quantitative air trapping measurements in mild cystic fibrosis. *Chest* 2003; 123: 1655–1663.
18. Mitsunobu F, Ashida K, Hosaki Y, et al. Decreased computed tomographic lung density during exacerbation of asthma. *Eur Respir J* 2003; 22: 106–112.
19. Gono H, Fujimoto K, Kawakami S, Kubo K. Evaluation of airway wall thickness and air trapping by HRCT in asymptomatic asthma. *Eur Respir J* 2003; 22: 965–971.
20. Wu MT, Pan HB, Chiang AA, Hsu HK, Chang HC, Peng NJ, Lai PH, Liang HL, Yang CF. Prediction of postoperative lung function

- in patients with lung cancer: comparison of quantitative CT with perfusion scintigraphy. *AJR Am J Roentgenol.* 2002 Mar;178(3):667-72.
21. Meaney JF, Weg JG, Chenevert TL, Stafford-Johnson D, Hamilton BH, Prince MR. Diagnosis of pulmonary embolism with magnetic resonance angiography. *N Engl J Med* 1997;336:1422-7.
 22. Viallon M, Cofer GP, Suddarth SA, Moller HE, Chen XJ, Chawla MS, et al. Functional MR microscopy of the lung using hyperpolarized ^3He . *Magn Reson Med* 1999;41:787-92.
 23. González-Mangado N, Peces-Barba G, Cabanillas JJ, Renedo G, Verbänck S, Paiva M. Effect on single breath washout and lung function of elastase induced emphysema in rats. *Am J Respir Crit Care Med* 1993;148:975-81.
 24. Rubio ML, Sánchez-Cifuentes MV, Peces-Barba G, Verbanck S, Paiva M, González Mangado N. Intrapulmonary gas mixing in panacinar-and centriacinar-induced emphysema in rats. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:237-45.
 25. Deninger AJ, Eberle B, Ebert M, Grossmann T, Hanisch G, Heil W, et al. ^3He -MRI-based measurements of intrapulmonary pO_2 and its time course during apnea in healthy volunteers: first results, reproducibility, and technical limitations. *NMR Biomed* 2000; 13:194-201.
 26. Verbanck S, Paiva M. Simulation of the apparent diffusion of helium-3 in the human acinus. *J Appl Physiol.* 2007;103:249-54
 27. Waters B, Owers-Bradley J, Silverman M. Acinar structure in symptom-free adults by Helium-3 magnetic resonance. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:847-51.
 28. Chen XJ, Möller HE, Chawla MS, Cofer GP, Driehuys B, Hedlund LW, Johnson GA. Spatially resolved measurements of hyperpolarized gas properties in the lung in vivo. Part I: diffusion coefficient. *Magn Reson Med* 1999;42:721-8.
 29. Johnson GA. Detection of emphysema in rat lungs by using magnetic resonance measurements of ^3He diffusion. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:11478-81.
 30. Peces-Barba G, Ruiz-Cabello J, Cremillieux Y, Rodríguez I, Dupuich D, Callot V, Ortega M, Rubio Arbo ML, Cortijo M, Gonzalez-Mangado N. Helium-3 MRI diffusion coefficient: correlation to morphometry in a model of mild emphysema. *Eur Respir J.* 2003;22:14-9.
 31. Salerno M, De Lange EE, Altes TA, Truwit JD, Brookeman JR, Mugler III JP. Emphysema: hyperpolarized helium-3 diffusion MR imaging of the lungs compared with spirometric indexes –initial experience. *Radiology* 2002;222:252-60.
 32. Rodríguez I, Pérez-Sánchez JM, Peces-Barba G, Kaulisch T, Stillner D, Ruiz-Cabello J. Long-range diffusion of hyperpolarized ^3He in rats. *Magn Res Med* 2008 (en prensa).
 33. Mayo JR, Hayden ME. Hyperpolarized Helium-3 diffusion imaging of the lung[editorial]. *Radiology* 2002;222:8-11.
 34. King GG, Muller NL, Pare PD. Evaluation of airways in obstructive pulmonary disease using high-resolution computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:992-1004.
 35. 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.
 36. Fain SB, Panth SR, Evans MD, Wentland AL, Holmes JH, Korosec FR, O'Brien MJ, Fontaine H, Grist TM. Early emphysematous changes in asymptomatic smokers: detection with ^3He MR imaging. *Radiology.* 2006;239:875-83.