

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Neumología



**EVALUACIÓN DEL ENFISEMA PULMONAR MEDIANTE
ANÁLISIS CUANTITATIVO DE IMAGEN EN
TOMOGRFÍA COMPUTARIZADA Y VARIABLES
FISIOLÓGICAS**

**MEMORIA PRESENTADA PARA OPTAR AL GRADO DE
DOCTOR POR**

Luis Gabriel Arango Isaza

Bajo la dirección de los Doctores:

Manuel Desco Menéndez
José Luis Alvarez-Sala Walther

Madrid, 2004

ISBN: 84-669-2601-1

INDICE

1.- INTRODUCCIÓN	1
1.1.- Concepto y características patológicas	1
1.2.- Clasificación morfológica.....	8
1.3.- Consideraciones funcionales	14
1.4.- Detección del enfisema mediante TCAR	19
1.5.- TCAR en el enfisema y valoración funcional.....	26
1.6.- Análisis de imagen y cuantificación del enfisema mediante TCAR.....	30
1.6.1.- Segmentación pulmonar.....	31
1.6.2.- Cuantificación del enfisema por intensidad de píxeles	37
1.6.3.- Evaluación del enfisema mediante funciones fractales.....	41
1.6.4.- Evaluación del enfisema mediante análisis de texturas.....	44
1.7.- Situación actual del problema de la cuantificación del enfisema	47
2.- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	50
2.1.- Contexto clínico del problema de la cuantificación del enfisema	50
2.2.- Hipótesis	52
2.3.- Objetivo general	53
2.4.- Objetivos específicos.....	53
3.- MATERIAL Y MÉTODOS	55
3.1.- Diseño del trabajo	55
3.2.- Selección de la muestra.....	56
3.2.1.- Ámbito.....	56
3.2.2.- Muestra	56
3.2.3.-Criterios de inclusión.....	57
3.2.4.- Criterios de exclusión.....	57
3.2.5.-Diseño.....	58
3.3.- Espirometría y prueba de difusión.....	58
3.4.- Técnica radiológica.....	59
3.5.- Análisis de imagen.....	60
3.5.1.- Adquisición de imágenes.....	60
3.5.2.- Segmentación pulmonar y máscara de densidad.....	63
3.5.3.- Selección de regiones de interés para el análisis de texturas en enfisema	66
3.6.- Variables.....	67
3.6.1.- Cuantificación del enfisema por umbralización	68
3.6.1.1.- Región pulmonar afectada por enfisema.....	68
3.6.1.2.-Región pulmonar afectada por enfisema grave.....	68
3.6.2.- Variables funcionales	68
3.6.2.1.- Capacidad de difusión del monóxido de carbono.....	68
3.6.2.2.- Capacidad de transferencia por unidad de volumen alveolar.....	68
3.6.2.3.- FEV1.....	68
3.6.2.4.- FVC	69
3.6.2.5.- FEV1/FVC.....	69

3.6.3.- Variables derivadas del análisis de textura en la TCAR	69
3.6.3.1.- Estadísticos de primer orden basados en el histograma	69
3.6.3.1.1.- Media.....	69
3.6.3.1.2.- Varianza.....	70
3.6.3.1.3.- Sesgo	70
3.6.3.1.4.- Curtosis.....	70
3.6.3.2.- Estadísticos de segundo orden	70
3.6.3.2.1.- Momento angular de segundo orden.....	70
3.6.3.2.2.- Contraste	71
3.6.3.2.3.- Correlación.....	71
3.6.3.2.4.- Suma de cuadrados.....	71
3.6.3.2.5.- Entropía.....	72
3.6.3.2.6.- Momento inverso de la diferencia	72
3.6.3.2.7.- Media de la suma	72
3.6.3.2.8.- Varianza de la suma.....	73
3.6.3.2.9.- Entropía de la suma	73
3.6.3.2.10.- Varianza de la diferencia	73
3.6.3.2.11.- Entropía de la diferencia	73
3.6.3.3.- Parámetros basados en el gradiente.....	73
3.6.3.3.1.- Media del gradiente	74
3.6.3.3.2.- Varianza del gradiente.....	74
3.6.3.3.3.- Sesgo del gradiente	74
3.6.3.3.4.- Curtosis del gradiente.....	74
3.6.3.4.- Parámetros basados en la matriz <i>run length</i>	75
3.6.3.4.1.- Momento inverso del énfasis en primitiva corta	75
3.6.3.4.2.- Momento de énfasis en primitiva larga	75
3.6.3.4.3.- No uniformidad del nivel de gris.....	75
3.6.3.4.4.- No uniformidad de la longitud de la primitiva.....	76
3.6.3.4.5.- Porcentaje de la primitiva.....	76
3.6.3.5.- Matriz de coocurrencia	76
3.7.- Análisis estadístico.....	81
3.7.1.- Análisis discriminante.....	81
3.7.2.- Curva ROC para el modelo discriminante	83
3.8.- Programa de análisis automático	83
4.- RESULTADOS.....	86
4.1.- Diseño del capítulo	86
4.2.- Características funcionales y tomográficas de la población estudiada.....	87
4.3.- Regiones de interés (ROIs).....	90
4.4.- Análisis discriminante de los parámetros de textura de las ROIs	100
4.4.1.- Evaluación de la igualdad de covarianzas entre grupos.	
Prueba M de Box.....	100
4.4.2.- Funciones discriminantes	101
4.4.3.- Clasificación de las ROIs y validación del modelo	107
4.4.4.- Curva ROC para el modelo propuesto	112
4.5.- Resultado de la implementación.....	114
5.- DISCUSIÓN.....	118
5.1.- Discusión respecto a los resultados	118

Análisis Cuantitativo de Imagen en el Enfisema

5.2.- Discusión en relación al método	129
5.3.- Limitaciones del estudio.....	133
5.3.1.- Potenciales sesgos estadísticos.....	133
5.3.2.- Limitación potencial respecto al procesamiento previo al análisis de texturas	135
5.4.- Líneas futuras de trabajo	136
6.- CONCLUSIONES	138
7.- BIBLIOGRAFÍA	140

AGRADECIMIENTOS

El autor agradece a todas las personas que han contribuido en este proyecto mediante información de retorno, ideas y desarrollos concretos. Quiero expresar directamente mi agradecimiento a los directores de la tesis Dr. José Luis Álvarez-Sala Walther y Dr. Manuel Desco Menéndez; al colega Raúl Hidalgo y a los investigadores del Laboratorio de Imagen Médica: Norberto Malpica, Santiago Reig y Javier Pascau. Expreso mi reconocimiento por las facilidades concedidas en la unidad de Radiología Torácica, Unidad de Pruebas de Función Respiratoria y Departamento de Neumología Del Hospital Universitario Gregorio Marañón de Madrid.

L.G. Arango I.

Para Lila y Nathalie

Esta tesis se ha realizado en estrecha colaboración con el Laboratorio de Imagen Médica de la Unidad de Medicina y Cirugía Experimental del Hospital General Universitario "Gregorio Marañón" de Madrid. Así mismo, se ha contado con la colaboración de los Servicios de Neumología, Radiología Torácica y Pruebas de Función Respiratoria de la misma institución.

1.- INTRODUCCIÓN

1.1.- CONCEPTO Y CARACTERÍSTICAS PATOLÓGICAS

El enfisema es un concepto anatomopatológico, sin una definición clínica y con una caracterización radiológica indirecta. Se define morfológicamente como un agrandamiento anormal y permanente de los espacios aéreos distales a los bronquiolos terminales y sin fibrosis obvia¹. Esta definición intenta distinguir el enfisema de otras alteraciones patológicas asociadas con destrucción pulmonar y que podrían ser confundidas con esta entidad. En 1983 Thurlbeck² comentaba, a propósito de la definición de enfisema, que la noción de agrandamiento anormal se refería a un hecho cuantitativo y la noción de destrucción no contaba con una definición precisa. A estas observaciones hay que agregar que la ausencia de fibrosis obvia tiene una evidencia experimental actual débil, debido a que se ha demostrado un aumento del colágeno neto en el enfisema, lo cual sugiere un cierto grado de fibrosis alveolar³.

Se reconocen cuatro diferentes tipos de enfisema según sea la localización anatómica dentro de los lobulillos pulmonares secundarios y según sea la forma en la que se encuentre afectado el ácino: enfisema acinar proximal

(centroacinar), enfisema acinar distal (paraseptal), panacinar (panlobulillar) e irregular. El enfisema es un conjunto heterogéneo de alteraciones en el que han llegado a describirse hasta 12 tipos diferentes de aumento del espacio aéreo⁴.

Debido a que el compromiso anatómico de la lesión enfisematosa guarda relación con los aspectos etiológicos y fisiopatológicos de la enfermedad, cada uno de los subtipos podría considerarse como una entidad diferenciada. Sin embargo, debido a que el ácino es afectado de forma variable no resulta posible distinguir estos subtipos como entidades independientes⁵. Tampoco existe evidencia que demuestre que alguno de los subtipos mencionados pueda evolucionar a otro.

Debe mencionarse también que frecuentemente la pérdida de la arquitectura pulmonar llega a ser tan grave que resulta difícil cualquier clasificación en subtipos⁶.

El diagnóstico seguro de la gravedad del enfisema mediante métodos patológicos requiere que los pulmones sean fijados e insuflados, un método descrito Makarian y Dailey⁷, en el cual se emplea una solución fijadora inyectada dentro del bronquio principal a una presión determinada.

El método considerado como la prueba de referencia para determinar la gravedad del enfisema *in vitro*, propuesto por Thurlbeck⁸, consiste en la realización de cortes sagitales del pulmón, los cuales son montados posteriormente en papel y después valorados mediante comparación con un esquema estructurado según la progresión de la enfermedad (panel de referencia). Numerosos estudios han demostrado que el método es altamente reproducible, con pequeña variabilidad interobservador y con buena sensibilidad para el enfisema moderado⁹.

Es importante resaltar, como lo anota Bankier et al¹⁰, que el método de Thurlbeck está orientado a la valoración de la gravedad del enfisema y no propiamente a la cuantificación de la enfermedad. Resulta procedente decir, por tanto, que se ha hecho un uso inadecuado del método cuando se pretenden correlaciones con otros métodos en relación a la determinación del enfisema, asumiendo que se trata de un método de cuantificación de la enfermedad.

En lo que respecta a los procedimientos microscópicos para el estudio del enfisema, debe destacarse el sistema de intersección lineal media (Lm), considerado como el método más exacto, siempre y cuando se consideren todos aquellos

factores de retracción o distensión que pueden afectar al tejido desde su extracción hasta la observación directa.

La intersección lineal media se define como la longitud de una línea de prueba colocada sobre una muestra histológica pulmonar dividida por el número de intersecciones que esta línea presenta con las paredes alveolares. El método presenta una baja sensibilidad pero en diferentes estudios se ha demostrado que alcanza un nivel elevado de exactitud¹¹. La superficie alveolar puede expresarse en función del número de paredes del espacio aéreo aéreo por unidad de volumen (AWUV), que a su vez se deriva de la Lm.

La correlación entre el método de intersección lineal media y la valoración de gravedad mediante el panel de referencia se describe en la literatura neumológica como adecuada en el caso de enfisema moderado o grave. Sin embargo la Lm y la determinación de pared del espacio aéreo por unidad de volumen son métodos limitados por la mencionada baja sensibilidad para la detección del enfisema. Una Lm aparece normal en el 32% de los pacientes con enfisema¹¹. En el caso del número de paredes de espacio aéreo por unidad de volumen, muestra alteraciones en

apenas el 26% de los casos de enfisema macroscópico grave sometidos a resección quirúrgica¹².

Otro método empleado en la valoración de la gravedad del enfisema es el llamado índice de destrucción (ID) , introducido por Saetta¹³, que se define como el porcentaje de destrucción de los alvéolos y ductos alveolares. Este método integra tres criterios: 1. la ruptura de las paredes alveolares (IDb), 2. metaplasia de células de tipo II (IDf) y algún grado de fibrosis en las paredes alveolares, 3. el llamado enfisema clásico (IDe) para el cual nunca se determinaron criterios precisos. El grupo de Saetta demostró que IDb se encontraba aumentado en fumadores que aún no presentaban aumento de los espacios aéreos. Este hecho llevó a plantear la posibilidad de considerar IDb como un indicador precoz en ausencia de enfisema microscópico. Con posterioridad al estudio de Saetta, sin embargo, no se establecieron diferencias mediante el ID entre las formas centroacinar y panacinar.

En opinión de Thurlbeck¹¹, el parámetro IDb, puede también estar aumentado como consecuencia de un incremento en el número y tamaño de los poros alveolares en el parénquima normal adyacente a las áreas con enfisema. Nagai et al. determinaron que solamente el 0,2% de los sujetos normales tienen

poros alveolares mayores que 20 μm y también sugirieron que el valor normal para el diámetro de los poros era 10 μm . Un problema con relación a esta variable fisiológica es su modificación respecto a la edad.

Los estudios de Cosio et al¹⁴ han confirmado que la presencia de poros mayores que 20 μm puede considerarse como evidencia precoz de enfisema. Durante las dos últimas décadas se ha hecho evidente la limitación que el ID presenta para diferenciar las situaciones normales de las patológicas en el caso del enfisema.

La correlación informada por el grupo de Cosio entre la determinación del área de los poros terminales al ácino y el FEV₁ fue de $r = -0.745$, $p < 0.001$. Sin embargo no hubo correlación entre estas mismas variables en la periferia del ácino. Los autores notificaron la presencia de un área importante de poros en el centro del lobulillo y concluyeron que la destrucción precoz del pulmón tenía inicio en la región proximal al ácino. Es decir, no se trata de fenómenos que ocurren simultáneamente. Este hecho también ha sugerido la hipótesis que relaciona el aumento en el número de poros como precedente al aumento de los espacios aéreos.

En el trabajo de Wright¹⁵ se sugiere que el factor más determinante en el IDb sería el aumento en el número de poros más que su tamaño. Esta última consideración descrita por Wright como "enfisema ultramicroscópico" incorpora como hipótesis que el aumento del espacio aéreo se debe más a cambios en la matriz pulmonar que a su destrucción directa. Refiriéndose a estudios realizados en un modelo animal de exposición crónica a humo de tabaco, la conclusión de Wright¹⁵ en relación a las alteraciones alveolares, es que podrían explicarse mejor en un modelo de alteración de la estructura pulmonar que en función exclusiva de la destrucción de las paredes alveolares. En este sentido podría entenderse la presencia de los poros alveolares anormales como el aspecto más visible de la desestructuración de la matriz alveolar debido al daño inducido por el humo de tabaco.

Durante varias décadas los métodos morfométricos y particularmente el índice de destrucción (ID), se han relacionado con la capacidad de difusión del monóxido de carbono (Dlco)^{16,17}, con la cual muestra una relación inversa. En otros estudios el ID se correlaciona adecuadamente con la Lm y en algunos casos muestra una mayor sensibilidad que las otras técnicas morfométricas. En un estudio de Willems et al¹⁷, se comparó el ID con el factor de transferencia (k_{co}) en un grupo de fumadores frente a un grupo

control. El ID permitió distinguir ambos grupos y se informó la misma relación inversa entre el ID y el k_{co} .

En términos generales puede decirse que las medidas morfométricas del enfisema, estudiadas en pequeñas muestras histológicas, presentan una correlación débil con las medidas de obstrucción de la vía aérea^{18,19}. La mejor correlación se da con la prueba de difusión de monóxido de carbono, normalizada para el volumen alveolar (DI_{co}/VA).

1.2.- CLASIFICACIÓN MORFOLÓGICA

Las dificultades en relación a la valoración de gravedad del enfisema se ven incrementadas por el hecho de que la entidad se clasifica en subtipos morfológicos. En los estudios de autopsia, el enfisema se muestra como un proceso muy heterogéneo⁴. Las formas más frecuentes son la centroacinar y la panacinar. El estudio de Eidelman et al²⁰ realizado en una muestra de pacientes fumadores, con presencia de tumores periféricos no obstructivos, sometidos a resección pulmonar, evidenció al examen microscópico la existencia de enfisema centroacinar y panacinar en la porción del pulmón aparentemente normal.

El tipo de enfisema, cuando se relaciona con el criterio de gravedad, no guarda correspondencia con la evaluación de la función pulmonar. Tampoco está totalmente aclarada la forma en que influye el tamaño del espacio aéreo enfisematoso sobre la función pulmonar⁴.

Las formas que tienen mayor significado clínico son las que corresponden al enfisema centroacinar y panacinar. Estas dos formas se han relacionado con características funcionales diferentes respecto a la vía aérea periférica, que llega a estar gravemente afectada en el enfisema centroacinar y que se muestra discretamente alterada en el enfisema panacinar. También se ha observado una diferencia notable en el comportamiento mecánico de ambas formas. En este sentido la distensibilidad pulmonar suele verse más aumentada en el enfisema centroacinar. Los estudios de Saetta et al^{13,21} et al y Kim et al²⁴, muestran que la hiperreactividad bronquial e inflamación de la vía aérea es también mayor en los pacientes portadores de enfisema centroacinar.

La forma más frecuente de enfisema es la centroacinar, la cual se asocia clásicamente al hábito tabáquico²⁵ y se relaciona con manifestaciones de bronquitis crónica. El enfisema centroacinar es el resultado de la destrucción de los

bronquiolos respiratorios proximales. Una característica consiste en la localización preferencial en las porciones superiores de los lóbulos individuales, por ejemplo, en los segmentos apicales y posteriores de los lóbulos superiores y segmentos superiores de los lóbulos inferiores. En su forma más grave, los alvéolos distales también pueden estar involucrados, dando lugar a formas semejantes al enfisema panacinar.

Desde el punto de vista microscópico, las imágenes centroacinares suelen mostrar tempranamente destrucción y confluencia de los bronquiolos, produciendo lesiones enfisematosas claramente demarcadas y separadas de la periferia acinar por alvéolos intactos, que conservan sus sacos y ductos²². Las paredes alveolares no se ven afectadas en su grosor, pero presentan poros superiores a $75\ \mu\text{m}^6$, es decir, considerablemente mayores que los poros de Kohn.

Las lesiones centroacinares pueden demostrarse microscópicamente por la presencia de alguna pequeña arteria que acompaña al bronquiolo ya desaparecido. Existe consenso para considerar las lesiones mayores de 1 cm, las cuales pueden destruir el ácino completo, como bullas⁷.

El aspecto macroscópico del enfisema centroacinar muestra lesiones circunscritas, pero sin presencia de una pared demarcatoria evidente. Las lesiones redondeadas pueden ser únicas o bien el resultado de su confluencia. En este último caso, los agujeros suelen estar divididos por fragmentos finos de parénquima. En las formas centroacinares muy graves, que implican un compromiso muy extenso del pulmón, una gran cantidad de ácinos puede estar destruida, dificultándose así el diagnóstico en relación al tipo de enfisema, el cual puede ser muchas veces imposible de distinguir.

En el enfisema panacinar los acinos presentan un aumento uniforme desde los bronquíolos respiratorios hasta el alveolo terminal, involucrando el acino de forma completa. Las lesiones se extienden generalmente desde la región hilar hasta la periferia pulmonar. Microscópicamente se evidencia una pérdida de las relaciones distintivas entre el alvéolo y los ductos, tanto desde el punto de vista de tamaño como de forma⁵. Este proceso ocurre de manera uniforme. En las formas más graves se observa una pérdida progresiva de tejido, que conduce a la alteración de la configuración histológica del pulmón, para quedar finalmente un entrecruzamiento de restos de tejido en un espacio enfisematoso aumentado.

Una característica del enfisema panacinar es que suele afectar más gravemente a las bases pulmonares. Igualmente puede afectar de forma homogénea a la totalidad del pulmón. La secuencia de eventos fisiopatológicos en el desarrollo del enfisema panacinar no es del todo clara²². Sin embargo, existe alguna coincidencia en el hecho de que la porción primariamente afectada correspondería a los ductos alveolares.

Al examen macroscópico, el pulmón afectado por enfisema panacinar se muestra voluminoso y, en las etapas más avanzadas, el aspecto de las áreas comprometidas es el de una red fina de tejido de sostén²³. El reconocimiento de la extensión de las lesiones puede apreciarse mediante flotación de un corte de pulmón previamente fijado e insuflado endobronquialmente. Al ser sacado del agua, el pulmón enfisematoso se colapsará dando el aspecto de un paño húmedo, a diferencia del pulmón normal, que conservará su forma y el carácter de sus poros⁶.

En fumadores la forma más frecuente de enfisema es la centroacinar^{24,25}. El enfisema panacinar, en cambio, se asocia a la enfermedad por deficiencia de α -1-

antitripsina, la cual puede manifestarse tanto en la infancia como en la edad adulta.

El enfisema paraseptal puede ser tanto focal como multifocal, involucrando la periferia de los lobulillos pulmonares, especialmente las regiones adyacentes al tejido conectivo septal. Resulta típicamente más grave en la mitad superior de los pulmones. Se encuentra asociado con la formación de neumotórax espontáneo y no se relaciona con manifestaciones graves de obstrucción al flujo aéreo ni otros síntomas respiratorios. Está bien establecido que las manifestaciones, en relación al flujo aéreo, dependen más de la pérdida de la distensibilidad pulmonar que del proceso inflamatorio de la vía aérea. Las lesiones muestran pequeñas cavidades de paredes delgadas concentradas cerca de los septos interlobulillares.

El enfisema irregular afecta al ácino de forma desigual, comprometiendo cualquier parte del lobulillo. Se asocia con procesos cicatrizales previos en el pulmón, limitándose de este modo a áreas pequeñas. Con excepción de las formas graves, su expresión clínica suele ser mínima.

1.3.- CONSIDERACIONES FUNCIONALES

La definición de enfisema aceptada por los principales consensos internacionales establece, como condiciones esenciales, que exista un aumento anormal y permanente del espacio aéreo distal al bronquiolo terminal, destrucción de la pared o tabique alveolar y que no exista presencia obvia de fibrosis²⁶. De estas tres características la que ofrece un grado mayor de distinción es la existencia de destrucción de la pared alveolar, circunstancia que se ha considerado como un factor fundamental y distintivo del enfisema respecto a otras situaciones en las que únicamente se produce la dilatación de los espacios aéreos o en aquéllas en la que la fibrosis constituye el elemento preponderante. Un ejemplo de estas situaciones en el que no se cumple la definición sería el del enfisema compensatorio presente en los pacientes neumectomizados²⁷.

Las tres características mencionadas anteriormente pueden presentarse en forma focal, multifocal o difusa e, igualmente, comprometer desde una o varias regiones de un lóbulo hasta la totalidad del pulmón. De este modo, se tendrán repercusiones funcionales muy variables en relación a la cantidad de tejido afectado e igualmente a su localización. En algunas

circunstancias, como es el caso del intercambio gaseoso, sólo habrá una traducción clínica cuando la reducción del lecho vascular y, en general las lesiones alveolares, lleguen a tener una extensión muy importante²⁸.

El enfisema origina múltiples alteraciones funcionales a partir de las modificaciones estructurales que se producen en la arquitectura pulmonar. Entre estas cabe mencionar la reducción de la elasticidad, la cual según algunos autores se encuentra relacionada con la pérdida de las fuerzas de sustentación generadas por los septos alveolares. Esta sería precisamente la situación en el caso de la destrucción difusa de las paredes alveolares²⁹. Así mismo, los cambios estructurales serían responsables de la obstrucción al flujo aéreo y a esta conclusión han llegado diversos autores³⁰. Los principales cambios pudieran consistir en las lesiones peribronquiales, que conllevan la pérdida de las fijaciones alveolares, produciendo secundariamente deformaciones a nivel bronquial³¹. El efecto de estos cambios, potenciados por el aumento en la resistencia en la vía aérea, generan el aumento de algunos volúmenes pulmonares estáticos, lo que a su vez da lugar a cambios en la mecánica de la pared torácica³².

El grado de relación que estas alteraciones presentan entre sí no es concordante en las múltiples investigaciones publicadas. Para autores como Paré et al²⁹, la falta de correlación entre la elasticidad pulmonar, la obstrucción de la vía aérea y los aspectos morfológicos del enfisema, se explicarían en términos de las características propias de la curva presión/volumen. Otros autores han propuesto que existe una diferencia en la expresión de las propiedades mecánicas del pulmón en función del tipo de enfisema, es decir, de las formas centrolobulillares o panlobulillares. Así, los estudios de Kim et al²⁴, Eidelman et al³³ y otros investigadores, han puesto de manifiesto esta diferencia, demostrando que en el enfisema centrolobulillar existe un grado mayor de conservación de la elasticidad.

Desde 1988 Osborne et al³⁴ habían informado de situaciones en las que la disminución de la elasticidad pulmonar ocurría sin desarrollo de enfisema e inversamente, enfisema sin pérdida notable de la elasticidad. Por otra parte, la relación entre la elasticidad y las modificaciones de la pequeña vía aérea ha sido objeto de controversia entre diferentes grupos de investigación. El grupo de Gelb³⁵ demostró, mediante métodos morfométricos y tomografía computarizada de alta resolución (TCAR), que pueden ocurrir cambios en la elasticidad atribuidos a enfisema que en

realidad corresponden a alteraciones inflamatorias de la pequeña vía aérea. En un contexto de datos funcionales que incluyan una disminución de la capacidad de difusión de monóxido de carbono (Dl_{co}), un aumento de la capacidad pulmonar total (TLC) y un aumento de la presión transdiafragmática (Pdi), los cambios en la elasticidad no pueden ser entendidos como marcadores específicos de destrucción enfisematosa del parénquima. El trabajo de Gelb et al³⁵ ha demostrado que estos cambios pueden interpretarse adecuadamente recurriendo a la información que la TCAR ofrece de las alteraciones morfológicas producidas por el enfisema.

Los estudios del grupo de Gelb^{36,37} respecto a la relación entre la extensión del enfisema y la intensidad de la obstrucción han mostrado que no puede hablarse, en este caso, de una asociación invariable. El planteamiento del equipo de Gelb es que el enfisema no es el factor causal primario de la limitación grave al flujo aéreo en los pacientes en los que sólo existe una evidencia tomográfica de enfisema incipiente. La pregunta acerca de la relación entre la intensidad de la obstrucción al flujo aéreo y la gravedad de la destrucción de las paredes alveolares es un interrogante vigente hasta hoy³⁸. Desde hace varias décadas se conoce, mediante estudios anatomopatológicos, cómo pacientes sin

alteraciones en las pruebas funcionales respiratorias llegan a tener afectado hasta un 30% de su pulmón⁴.

Dadas las limitaciones que suponen las pruebas funcionales respiratorias en las fases subclínicas del enfisema, la imagen tomográfica se ha considerado como un método potencialmente determinante en la definición de las áreas del pulmón afectadas, pero que no presentan expresión anormal desde el punto de vista funcional.

Numerosos grupos de investigación han demostrado en los últimos años las ventajas inherentes a la cuantificación del enfisema mediante TCAR para el seguimiento de la enfermedad, concretamente el enfisema por déficit de α -1-antitripsina, o bien la evolución a mediano y largo plazo de la cirugía reductora de volumen pulmonar. En estos ejemplos la valoración de la enfermedad no puede reducirse exclusivamente a un parámetro único como la obstrucción evaluada mediante FEV1⁴⁴⁻⁴⁷. La objeción que suele hacerse a la valoración periódica mediante la TCAR por los efectos de la radiación, en el caso del enfisema por déficit de α -1-antitripsina, es afrontada por Dirksen et al⁴⁵ mediante un protocolo que emplea únicamente 3 cortes tomográficos, lo cual permite una reducción de la dosis de

radiación del 95%, una disminución sustancial que ubica la TCAR en un rango aceptable para fines de seguimiento de la enfermedad. El estudio fue planteado a partir de la necesidad de evaluar los resultados de la terapia antiproteásica, lo cual exigía la disponibilidad de un método para cuantificar el progreso del enfisema.

Wisser et al⁴⁸ han estudiado el grado de heterogeneidad del enfisema empleando igualmente un protocolo con 3 cortes tomográficos, ubicados como en el estudio anterior, el primero a la altura del borde superior del arco aórtico, el segundo inmediatamente debajo de la carina, el tercero a algunos centímetros arriba de la cúpula diafragmática. El equipo de Wisser ha informado de la existencia de una adecuada correlación entre su sistema de valoración del grado de heterogeneidad y los valores espirométricos en la evaluación del beneficio operatorio para la cirugía de reducción de volumen pulmonar.

1.4.- DETECCIÓN DEL ENFISEMA MEDIANTE TCAR

La TCAR constituye en la actualidad el método más fiable para el diagnóstico del enfisema en el sujeto vivo^{39,49}. Numerosos estudios muestran la superioridad de ésta técnica respecto a la radiografía simple de tórax⁵⁰, alcanzando una

sensibilidad superior al 90%, mientras la correlación con la extensión y gravedad de la enfermedad alcanza el 80%.

El hallazgo en la TCAR en el enfisema consiste en áreas de atenuación baja (AAB), debidas al aumento en el contenido de aire y a la pérdida de tejido pulmonar. Estas áreas se perciben fácilmente cuando el enfisema presenta un aspecto heterogéneo y cuando existe un alto contraste respecto al tejido no afectado. Es característico que las áreas de baja atenuación no presenten paredes detectables respecto a la densidad normal del parénquima.

Los valores de la imagen se expresan en unidades Hounsfield (UH), en las cuales se asume que la densidad del aire corresponde a -1000 UH y la del agua a 0 UH. El parénquima pulmonar presenta valores de atenuación entre -800 a -900 UH en un sujeto sano y en inspiración máxima. Esta densidad está determinada por cuatro componentes: 1. aire, 2. sangre, 3. tejido y 4. fluido intersticial, alveolar e intracelular. El aire contribuye con casi dos tercios al valor de la densidad. La sangre y los fluidos en los diferentes compartimentos representan una sexta parte del valor de la densidad y el tejido conectivo aporta un 5%.

En las áreas afectadas por enfisema, la cantidad de sangre y tejido disminuyen considerablemente y la densidad se ve también disminuida, alcanzando valores próximos a -1000 UH.

A pesar de que las alteraciones producidas por el enfisema constituyen un conjunto heterogéneo de cambios y diversas formas de aumento del espacio aéreo, los cambios en la densidad quedan ubicados en un rango de -900 UH y -960 UH. Las formas más graves de enfisema corresponderían al umbral de -960 UH, pero las manifestaciones incipientes pueden representarse en umbrales tan altos como -860 UH.

El enfisema centrolobulillar se aprecia en la TCAR como áreas redondeadas de atenuación baja, áreas de píxeles de densidad baja, que se traducen en zonas muy oscuras dentro de la imagen del pulmón. En el enfisema panlobulillar las zonas comprometidas son mayores, afectando a la totalidad del lobulillo⁵¹. De esta forma, la TCAR permite una adecuada definición en relación a la distribución del enfisema en el lobulillo secundario, así como su relación con las cisuras y la superficie pleural.

En los estudios de patología y TCAR, la mejor correlación se alcanza en las formas de enfisema irregular y

paraseptal tempranas^{42,52-54}. Las técnicas de referencia empleadas en la gran mayoría de los estudios que abordan la cuestión consisten en la insuflación y fijación del pulmón para realizar cortes en planos equivalentes a los de la TCAR⁵⁵.

El límite de exploración que permite la técnica convencional llega al orden de 0.5 mm, es decir, menos que el diámetro del ácino simple^{39,40}. Para un tamaño de píxel de 0,25x0,25mm (0,06 mm²) es posible evaluar la vía correspondiente a un diámetro entre 1,5 a 2 mm⁴¹. Sin embargo, el grosor de la pared del bronquiólo normal es mucho menor que este límite de resolución. Una resolución de este orden tampoco permite alcanzar el espacio aéreo del bronquiólo centrilobulillar. Es posible explicar la relativa infravaloración del enfisema en publicaciones de la década pasada^{42,43} por la limitación de la resolución. En estos estudios se comparaban los hallazgos en la TCAR con los de los estudios morfométricos.

Uno de los problemas que ha sido objeto de extensa investigación es el de la débil correlación demostrada entre la TCAR y las pruebas para medición de la obstrucción al flujo aéreo, en contraste con la alta correlación entre la TCAR y la prueba de difusión^{56,57}. Es sabido que la TCAR puede demostrar la existencia

de lesiones enfisematosas en ausencia de obstrucción al flujo aéreo.

La falta de correlación entre la TCAR y la obstrucción al flujo aéreo se ha intentado explicar desde dos perspectivas diferentes. Un punto de vista asume que los bronquiólos respiratorios tienen apenas una pequeña contribución al problema de la obstrucción, en consecuencia las pruebas funcionales sólo serán de utilidad cuando la destrucción de los mismos llegue a ser numéricamente muy importante. Dicho de otro modo, el enfisema por sí mismo tendría una influencia muy limitada en el grado de obstrucción al flujo aéreo⁵.

El estudio ya mencionado de Gelb et al³⁶, en el que se investigó la contribución del enfisema en la EPOC avanzada, demostró que existe una presencia y un papel limitados del enfisema como causa de obstrucción crónica al flujo aéreo en la EPOC avanzada. La correlación entre la TCAR y el cociente FEV₁/FVC fue de -0,36.

El otro punto de vista intenta explicar la falta de correlación entre la medición de la obstrucción al flujo aéreo y la TCAR en términos de la influencia de la distribución regional del enfisema. Considerando un modelo en el cual las características

fisiológicas del pulmón se encuentran influidas por la acción de la gravedad, se podrán explicar las enormes variaciones funcionales del enfisema^{58,59}. De esta forma se ha propuesto que las zonas superiores del pulmón, las cuales presentan una menor ventilación y perfusión que las zonas inferiores, corresponderían a zonas con una discreta expresión funcional. En un estudio de Gurney et al⁶⁰, en el cual se correlacionaron la distribución regional del enfisema, evaluada mediante TCAR, con las pruebas de función pulmonar, se demostraron diferencias muy importantes. El pulmón fue dividido en una porción superior por encima de la carina y una porción inferior por debajo de la misma. Los resultados mostraron que aun en los casos en los que el pulmón se encontraba más gravemente afectado en la porción superior, la correlación con las pruebas funcionales respiratorias era menos fuerte que en los casos en los que la zona afectada tenía predominio inferior.

El resultado del estudio anterior fue confirmatorio de otros anteriores de Nairn et al⁶¹ y de Martelli et al⁶². El estudio de Gurney et al⁶⁰ mostró que aunque la gravedad del enfisema podía ser tres veces mayor en las zonas superiores, la mejor correlación con las pruebas de función respiratoria se conseguía, sin embargo, con el enfisema de las zonas inferiores.

Otro análisis de la distribución regional del enfisema ha sido realizado por el equipo de Haraguchi⁶³, que dividió el campo en tres segmentos: periférico, intermedio y central, además de la ya conocida división en superior, media e inferior. El enfisema se evaluó mediante TCAR y se consideraron los diferentes parámetros fisiológicos pertenecientes a la espirometría, Dl_{co} , pletismografía y resistencia de la vía aérea. Los resultados confirmaron los hallazgos de Gurney et al³⁰ y además mostraron que el enfisema con localización de predominio central produce alteraciones funcionales mucho más graves que el enfisema de localización periférica.

Un estudio de Nakano et al⁶⁴, incorpora, al análisis de la distribución regional del enfisema, la evaluación cuantitativa de las áreas de baja atenuación empleando un valor de -960 UH como punto de corte respecto a los valores de densidad normal del pulmón. Los resultados son congruentes con los estudios mencionados arriba, mostrando que la contribución de la porción interna del pulmón a la alteración de las pruebas funcionales es mayor que la de la porción externa. De este modo la mayor frecuencia de áreas de baja atenuación corresponde a la porción interna respecto a la región periférica. Los autores proponen tres posibles mecanismos en relación a este hecho: 1. Los agentes

inhalados (concretamente el humo del tabaco) se depositarían inicialmente en la periferia y posteriormente se desplazarían a regiones internas. 2. La existencia de una distribución estratificada de la perfusión mayor en las porciones internas que en la periferia. 3. El sistema linfático elimina partículas extrañas que alcanzan tanto el fluido extravascular como los espacios alveolares. La porción periférica se encuentra cerrada a la pleura, la cual a su vez tiene muchos vasos linfáticos. Los movimientos respiratorios producen un movimiento de la linfa desde la periferia a la región interna del pulmón.

1.5.- TCAR EN EL ENFISEMA Y VALORACIÓN FUNCIONAL

A pesar de la variabilidad patológica propia de la destrucción enfisematosa, la TCAR presenta una elevada sensibilidad^{65,66} para el diagnóstico de la enfermedad y la cuantificación de su extensión^{67,68}. En un estudio en el que se evaluó la eficacia del diagnóstico tomográfico en diferentes enfermedades obstructivas, se comunicó un 80% de diagnósticos correctos para enfisema centrilobulillar (53 de 60 pacientes) y un 48% para enfisema panlobulillar (20 de 42 pacientes). La correlación con estudios de anatomía patológica presenta valores

adecuados ($r=0,85$). Sin embargo, la correlación entre la TCAR y las pruebas de función pulmonar ha sido un asunto controvertido en la literatura neumológica. En algunos estudios, la correlación entre la TCAR y las determinaciones de FEV₁, FVC y FEV₁/VC no ha presentado valores significativos. En el caso de la prueba de difusión^{39,69,70} los resultados han sido más favorables, como lo demuestra la relación inversa comunicada por Klein et al⁷¹ ($r= -.643$).

Un problema inherente a la evaluación del enfisema mediante pruebas de función respiratoria es que estas representan una medida global de la función pulmonar, es decir, de un volumen en torno a los 200.000 bronquiolos respiratorios, los cuales presentan una participación desigual y variable en la obstrucción al flujo aéreo⁷².

También se señala la limitación de las pruebas de función respiratoria en la evaluación de la pequeña vía aérea, la cual suele encontrarse seriamente afectada en el enfisema³⁶. A este respecto se ha referido la falta de sensibilidad de las pruebas funcionales respiratorias para la detección de las formas leves de la enfermedad⁷¹. El estudio más representativo es el de Sanders et al⁷³, en el cual se informó el hallazgo de manifestaciones de

enfisema, detectadas mediante TCAR, en el 69% de los fumadores que tenían una prueba de difusión sin alteraciones; en algunos casos se encontraba asociada a obstrucción y en otros no. La conclusión de este grupo fue que la TCAR presentaba una sensibilidad mayor que las pruebas funcionales respiratorias en la detección del enfisema leve.

La TCAR permite también detectar tempranamente alteraciones de los bronquiólos, los cuales suelen presentar una imagen en grupos nodulares, siguiendo el curso del árbol broncovascular y terminando en nódulos centrolobulillares. Las alteraciones vasculares del enfisema también se reflejan adecuadamente en el enfisema avanzado, las cuales son especialmente notables en la periferia pulmonar. Estos cambios pueden observarse aún en presencia de pruebas funcionales sin alteraciones⁷¹.

En un estudio de Tylén et al⁷⁴ se investigó una muestra de pacientes fumadores de 60 años de edad sin sintomatología respiratoria y los resultados se compararon con los de un grupo control de no fumadores. A todos los pacientes se les realizó TCAR, espirometría y Dl_{co} . Los autores encontraron lesiones enfisematosas calificadas como evidentes en el 44% de los

fumadores asintomáticos. Las pruebas de función pulmonar (FEV_1 , DL_{CO}) tuvieron valores significativamente bajos al compararlas en ambos grupos. Se encontró que el único parámetro que tenía poder de discriminación respecto al enfisema era el DL_{CO}/VA . Este estudio ha permitido establecer que existe un sustrato de fenómenos comunes a los cambios estructurales observables en la TCAR y las alteraciones de la DL_{CO}/VA . Los autores plantean, en conclusión, que la TCAR permite demostrar los cambios morfológicos, en una población de riesgo, en una fase anterior a la aparición de manifestaciones clínicas y funcionales del enfisema.

Debe destacarse del estudio de Tylén et al⁷⁴, que la evaluación de la TCAR se realizó mediante un sistema de puntuación del área afectada en cada corte tomográfico, empleando el método descrito por Bergin et al⁷⁵. Esta técnica consiste en asignar una puntuación de 0 a 3, que va desde el pulmón normal progresando a áreas afectadas menores de un 25%, de un 25% a un 50%, de un 50% a un 75% y más de un 75%. Los resultados del estudio de Tylén et al podrían ser abordados mediante técnicas de cuantificación de la imagen tomográfica. Estos mismos autores reconocen la necesidad de vincular, en estudios futuros, el análisis de texturas para el reconocimiento de los patrones de alteración del parénquima pulmonar y su posterior correlación con patrones

funcionales. Esta opinión es compartida igualmente por Blechschmidt et al⁷⁶. Precisamente, la presente tesis se orienta a la exploración del análisis de texturas como método de evaluación del enfisema pulmonar.

1.6.- ANÁLISIS DE IMAGEN Y CUANTIFICACIÓN DEL ENFISEMA MEDIANTE TCAR

La cuantificación del enfisema mediante TCAR consiste en la aplicación de diferentes herramientas de análisis numérico de la imagen orientadas a evaluar la extensión de la enfermedad⁷⁷⁻⁷⁹. En términos generales, puede decirse que existen métodos de cuantificación del enfisema automáticos y métodos de valoración subjetivos. El desarrollo de los métodos de cuantificación del enfisema comprende, además de la TCAR, la tomografía helicoidal (TC helicoidal)^{49,80}.

Las técnicas de valoración subjetiva que fueron empleadas hace una década presentan en todo una gran similitud con algunas técnicas empleadas en patología. Un ejemplo lo constituye el método empleado por Sakai et al⁸¹, en el cual las áreas del pulmón destruidas por el enfisema se evaluaron mediante

la colocación de una cuadrícula sobre la imagen tomográfica. Este procedimiento fue empleado por Wytt et al²³ para determinar el grado de enfisema macroscópico en cortes anatómicos del pulmón. El análisis de gravedad y extensión hecho por Sakai et al⁸¹ se realizó por centímetro cuadrado.

En el estudio, anterior los autores notificaron una correlación con medidas de la obstrucción al flujo aéreo de $-0,873$, en comparación con el método observacional, en el cual encontraron una correlación de $-0,817$. El método de rejilla exigió evaluar 500 cuadrículas por paciente y el método observacional directo tomaba 15 minutos por caso.

1.6.1.- Segmentación pulmonar

Desde un punto de vista clásico, se entiende que el problema central de la cuantificación del enfisema mediante TCAR lo constituye la segmentación de la imagen⁸²⁻⁸⁴, es decir, la separación de los elementos de la imagen en regiones conexas mediante propiedades comunes. La segmentación es el requisito básico para poder realizar la cuantificación del área de tejido

afectado por el enfisema en la TCAR. En este sentido se dispone de métodos de segmentación basados en:

1. Técnicas de umbralización.
2. Análisis por contorno, en los que se emplean las características geométricas del objeto⁸⁶.
3. Métodos basados en el enfoque clásico de tratamiento de texturas, el cual utiliza las características propias de la imagen considerando sus propiedades de regularidad y repetición⁸⁷.

La umbralización de una imagen tomográfica consiste en obtener una nueva imagen en la que las áreas de interés son etiquetadas con un valor diferente de los píxeles que conforman el resto de la imagen. Esto es lo que se conoce como imagen binaria. En esta forma, la imagen binaria $B(x,y)$ se define desde la imagen original $I(x,y)$ en términos del valor umbral U que corresponde al valor de separación escogido.

$$1. \text{ si } I(x,y) \geq U$$

$$B(x,y) =$$

$$0. \text{ si } I(x,y) < U$$

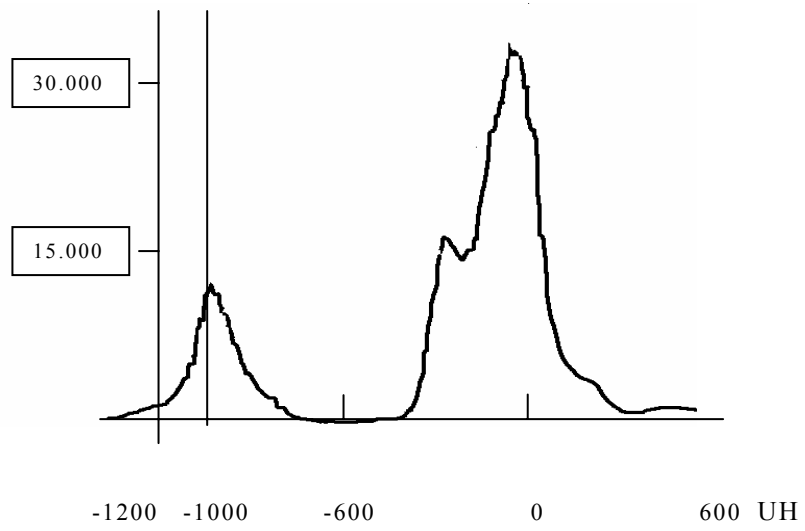
La determinación del valor umbral (U) resulta fundamental para la obtención del parénquima pulmonar en forma precisa.

El histograma de la imagen tomográfica del pulmón presenta un aspecto bimodal con picos máximos en el entorno de -1000 UH y 0 UH, y una zona de transición entre los valores máximos. El valor equivalente a -1000 UH corresponde a aire y el valor equivalente a 0 UH corresponde a tejido con un alto contenido de agua (fig. 1.1).

El histograma de la TCAR del pulmón corresponde al de una imagen de alto contraste, lo cual aumenta la eficiencia de la segmentación. El valor del umbral para la segmentación del pulmón se localizará en el espacio entre los dos picos del histograma.

Fig. 1.1. Histograma para los valores de atenuación del pulmón

Número de píxeles



La determinación del valor umbral debe satisfacer condiciones propias según los objetivos del procesamiento de imagen. Friman⁸⁸ propone los siguientes aspectos:

- La existencia de aire bronquial y sin áreas de brillo alrededor puede confundirse con áreas de enfisema. El valor umbral debe asegurar que el aire bronquial no forme parte del parénquima segmentado (fig 1.2).

- La separación de los pulmones en el corte tomográfico puede plantear dificultades por encontrarse en contacto los bordes anteriores del pulmón. Este hecho debe resolverse mediante algoritmos adecuados o bien mediante procedimientos interactivos de segmentación (fig 1.3).

Figura 1.2 Pulmones incluyendo vía aérea (a). Remoción de la vía aérea previa al proceso de umbralización (b)

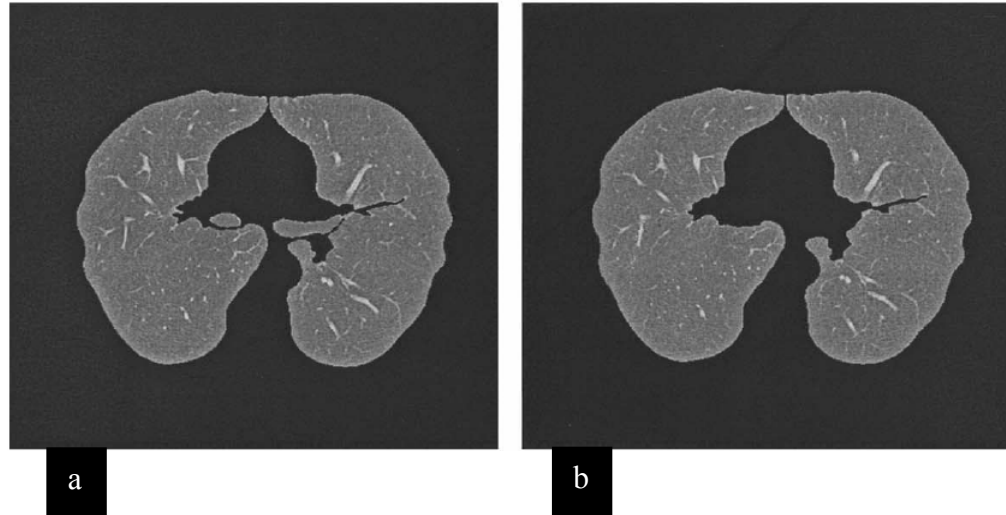
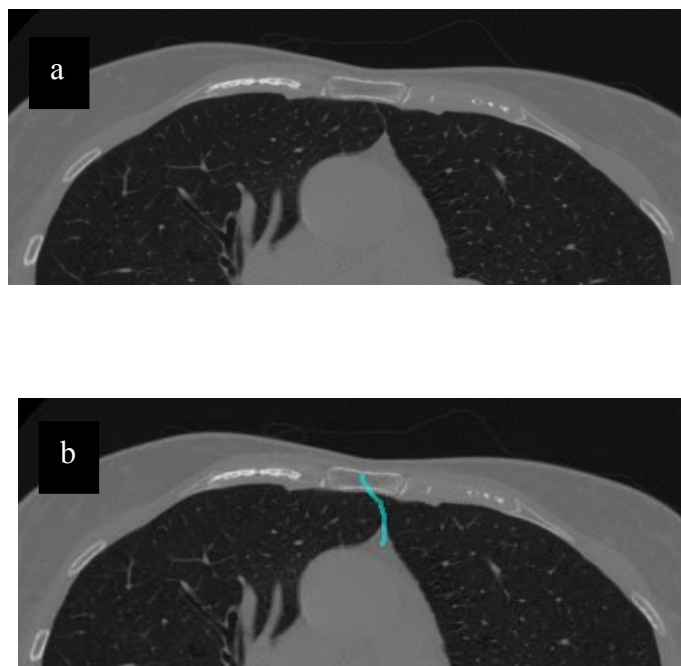


Figura 1.3 Bordes anteriores del pulmón fusionados (a). Separación de los bordes previa a la umbralización (b)



De modo genérico puede decirse que los algoritmos de segmentación se estructuran sobre el principio de homogeneidad o discontinuidad de la imagen.

La homogeneidad implica considerar el interior del objeto, mientras la discontinuidad implica considerar los bordes del objeto. Ambos enfoques pueden ser complementarios, pero esta perspectiva, al menos en el caso del enfisema pulmonar, hasta hoy no se ha explorado en profundidad.

Son conocidos los problemas que presenta la imagen tomográfica del pulmón, y en particular del enfisema, frente a los métodos de segmentación automática disponibles: una alta discontinuidad, una elevada heterogeneidad y la sobreposición de las regiones próximas a las áreas de interés. Esta variabilidad se demuestra en el enorme rango de alteraciones patológicas, que va desde alteraciones tempranas del enfisema, consistiendo apenas en una mínima destrucción alveolar, hasta el enfisema bulloso en su forma avanzada.

1.6.2.- Cuantificación del enfisema por intensidad de píxeles

Mediante el empleo de métodos automáticos de cuantificación es posible determinar el número de píxeles que

corresponde a determinadas densidades. El método clásico de evaluación mediante la imagen tomográfica se conoce como índice de píxeles (IP) y fue propuesto por Kalender et al⁸⁹.

El IP es el número de píxeles con atenuación por debajo del valor límite dividido por el número total de píxeles del pulmón. El IP representa el porcentaje de área pulmonar con valores de atenuación por debajo del valor límite. Todos los píxeles debajo del valor límite corresponderían a regiones del pulmón ocupadas por aire. En esta forma el IP puede detectar lesiones con enfisema⁹⁰⁻⁹². El IP inspiratorio presenta una variación en un rango amplio mientras el IP espiratorio se mantiene relativamente constante⁹³⁻⁹⁵. En los sujetos normales en espiración completa el área del pulmón correspondiente a una atenuación de -900 UH representa un porcentaje entre el 7% y el 10%^{76,96}.

La determinación del valor umbral óptimo ha sido objeto de extensa investigación. Los valores con los que se ha encontrado mayor correlación con los estudios anatomopatológicos son -900, -910, -950, -960 UH. Los resultados muestran que el valor de -960 es el más consistentemente confirmado⁹⁵. Descendiendo a partir del valor umbral se llega al valor mínimo,

que corresponde a -1024 UH, para calcular el porcentaje de regiones afectadas por enfisema respecto a la totalidad del pulmón.

Este método se ha usado desde hace más de 10 años en diferentes programas informáticos para la cuantificación del enfisema. Las principales limitaciones para su aplicación han derivado de la falta de estandarización de la técnica tomográfica^{96,97}, lo cual ha generado problemas como la variabilidad de la imagen del enfisema realizada en inspiración o espiración completas^{45,98}. Otro factor importante ha sido la determinación de un espesor de corte adecuado que permitiera resaltar las áreas de baja atenuación sin producir una sobrevaloración de las mismas⁹⁹. Ambos aspectos han sido estudiados extensamente.

Los trabajos de Kinsella et al¹⁰⁰ y Müller et al¹⁰¹, validaron el uso de la llamada "máscara de densidad", un método que permitía resaltar automáticamente las densidades específicas para enfisema y calcular automáticamente tanto el área destacada como el área total de cada corte. Los autores mencionados emplearon áreas con densidades de -910 UH, correspondientes a enfisema en la TCAR, y establecieron una correlación respecto a la evaluación patológica de especímenes con un valor de $r=0,90$. Así mismo se obtuvo una correlación significativa entre la extensión

del enfisema en la TCAR y el cociente FEV_1/FVC como porcentaje del valor predicho.

Desde los trabajos de Müller et al^{67,101} quedó demostrada la ventaja que la cuantificación automática del enfisema presentaba al eliminar las variaciones intra e interobservador en la evaluación del enfisema.

Otros grupos de investigación han mostrado una estrecha relación entre las determinaciones morfométricas en anatomía patológica con relación a la denominada "morfometría tomográfica". En esta dirección se han orientado los trabajos de Gevenois et al^{102,103} y de Bankier et al¹⁰, quienes han abordado el problema de la cuantificación microscópica del enfisema midiendo los perímetros y distancias entre las paredes alveolares, así como determinando medidas de los ductos alveolares. Todas estas medidas fueron comparadas con las áreas de baja atenuación en la TCAR, empleando valores límite en el rango de -950 UH a -970 UH. Los autores consideraron las medidas microscópicas como prueba de referencia y establecieron comparaciones con cada una de las pruebas de función pulmonar y, además, con las áreas de baja atenuación correspondientes a -950 UH.

Gevenois et al¹⁰³ demostraron que la capacidad de difusión, junto con la cuantificación por la TCAR, era suficiente para predecir las medidas microscópicas y, además, que el porcentaje de área ocupada por valores de atenuación menores a -950 UH es un índice válido de enfisema pulmonar.

Sin embargo, en los sujetos normales aparece hasta un 3% de pequeñas áreas, consistiendo de 1 a 3 píxeles, para densidades de -950 UH y hasta un 10% para densidades de -910 UH⁷⁶. Este hecho afecta de manera importante la fiabilidad del método para la cuantificación del enfisema.

Esto sugiere, como lo expresa Blechschmidt et al⁷⁶, la necesidad de avanzar en el desarrollo de las técnicas de análisis de image que permitan superar la limitación planteada por el método.

1.6.3.- Evaluación del enfisema mediante funciones fractales

En el trabajo de Weibel¹⁰⁴, de 1991, se comunicó el empleo de la geometría fractal para la descripción de algunos fenómenos en fisiología respiratoria, sugiriéndose que el tejido pulmonar podría describirse en términos de la geometría fractal. Los fractales corresponden a formas autosemejantes e invariantes a los cambios de tamaño y rotación. La característica básica del

modelo fractal se fundamenta en el hecho de que la descripción geométrica del objeto admite dimensiones fraccionarias. En este sentido, una superficie fractal que se encaje en un espacio tridimensional tendrá una dimensión mayor que 2 y menor que 3. Mientras más llene la estructura fractal el espacio que está empotrado, también estará más próxima su dimensión fractal a la dimensión topológica de la superficie envolvente¹⁰⁵. Expresado de otra forma, puede decirse que el grado de irregularidad de un objeto consiste en su eficacia para ocupar espacio.

El trabajo de Shimizu et al¹⁰⁶ demostró que mediante el empleo de funciones fractales resulta posible diferenciar lesiones fibróticas de lesiones no fibróticas. En este caso el coeficiente de Hurst, que consiste en una medida estadística relacionada con la percepción de discontinuidad y que se relaciona directamente con la dimensión fractal¹⁰⁶, tendrá un valor alto en las imágenes que corresponden a fibrosis.

Otro avance importante en la cuantificación mediante TCAR fue logrado por el grupo de Uppaluri¹⁰⁷⁻¹⁰⁹ en 1997. Este grupo de la Universidad de Iowa desarrolló un sistema basado en el análisis de texturas (apartado 1.6.4), empleando un programa que utiliza diferentes métodos en forma progresiva para la clasificación

de imágenes, como se detalla más adelante. A pesar de los resultados mostrados por el grupo de Uppaluri, no contamos en la actualidad con ningún estudio que compare el AMFM con métodos de patología y morfometría que demuestren la capacidad del método para detectar el enfisema en sus fases tempranas.

El procedimiento propuesto por Uppaluri se basa también en el análisis de funciones fractales, como principio para la descripción de la morfología en la TCAR, un modelo que también ha sido empleado por otros autores¹⁰⁶. El método, conocido como "Adaptive Múltiple Feature Method" (AMFM), se basa en el reconocimiento de patrones mediante estadísticos de primer orden (que emplean el análisis del histograma), estadísticos de orden superior (basados en la matriz de coocurrencia), matrices "run length" (conjuntos de píxeles consecutivos con el mismo nivel de gris) y funciones fractales. Se emplea un clasificador bayesiano para separar 6 diferentes patrones tomográficos: vidrio deslustrado, panal, patrón bronco-vascular, nodular, enfisema y normal.

En la etapa de preprocesamiento se efectuó una reducción en los niveles de gris, previo al cálculo⁸⁷ de la matriz de coocurrencia y de la matriz "run length". La combinación final de

parámetros consistió en: contraste, varianza, nivel de no uniformidad de gris, correlación, media, sesgo y dimensión geométrica fractal. El método fue evaluado en una muestra de 10 pacientes con enfisema, candidatos a cirugía de reducción de volumen, en la cual los autores comunicaron una seguridad del 97,9%. La comparación se realizó con el quinto percentil más bajo del histograma y con el valor medio de densidad pulmonar. Estos últimos presentaron una seguridad del 99,1% y 89,9%.

El método ha sido considerado por diferentes autores como complejo⁷⁶ por la elevada carga computacional que requiere. Con independencia de esta observación, el principal problema es que a la fecha no conocemos ningún estudio sobre la variabilidad del método y condiciones de reproducibilidad del mismo.

1.6.4- Evaluación de las imágenes de enfisema mediante el análisis de texturas

A diferencia de los métodos de cuantificación en los que se mide individualmente la intensidad de los píxeles para su clasificación, la evaluación mediante análisis de textura permite aprovechar la información de contexto de los píxeles. Una aproximación intuitiva al concepto de textura puede ser el de

variación de contraste entre píxeles vecinos. El cálculo de los parámetros de textura se puede realizar mediante matrices de coocurrencia de dependencia espacial de los niveles de gris. En la matriz de coocurrencia un píxel de referencia tendrá, respecto a otro, una relación definida por una distancia y una dirección (d, θ) . La variación de dirección entre píxeles se expresa mediante cuatro medidas angulares: 0, 45, 90 y 135 grados. Haralick et al¹¹⁰ propuso en 1973 que cada una de estas direcciones daba lugar a una matriz de coocurrencia. El cálculo de la distancia entre dos píxeles se efectúa mediante las respectivas coordenadas. De esta forma, las relaciones espaciales de los píxeles de una imagen se pueden determinar para diferentes distancias y orientaciones. La matriz resultante es una matriz simétrica $S(d, \theta)$, que representa la probabilidad de que dos píxeles con niveles de gris i y j se encuentren entre sí a una distancia d en una determinada dirección θ .⁸⁷ De la matriz $s(d, \theta)$ pueden obtenerse diferentes parámetros estadísticos: energía, entropía, correlación, máxima probabilidad, momento inverso de la diferencia e inercia, entre otros.

La distribución tonal y la heterogeneidad de los patrones de una imagen pueden determinarse mediante la matriz "run length"¹¹⁰, definida como un conjunto consecutivo de píxeles con el mismo nivel de gris. En esta matriz se puede calcular

cuántas veces, para una distancia y dirección determinadas, se repite un mismo nivel de gris. La cantidad de píxeles con las características anteriores determinará las formas *short run* o *length run*^{87,111}. Sobre esta matriz se calculan los siguientes parámetros: énfasis, uniformidad del nivel de gris y porcentaje de la imagen que corresponde a secuencias *run length*.

Los modelos anteriores fueron empleados por Delorme et al¹¹², Uppaluri et al¹⁰⁷ y Chabat et al¹¹³, para evaluar patrones pulmonares patológicos en la TCAR. El trabajo de Uppaluri et al¹⁰⁷ es metodológicamente diferente de los restantes por incluir, además de la matriz de coocurrencia y *run length*, una combinación de diversas técnicas de análisis de textura. Nos hemos referido a este trabajo en la sección 1.6.3. El trabajo de Chabat et al¹¹³ se orientó a la distinción de patrones obstructivos del pulmón. La investigación de Delorme et al¹¹² tuvo como objetivo diferenciar patrones en neumonitis intersticial usual y en el trabajo de Uppaluri et al¹⁰⁷ se propuso la caracterización de patrones en enfermedad intersticial. En los tres trabajos se incluyó un grupo con enfisema alcanzando resultados disímiles. Delorme et al¹¹² comunicaron una clasificación correcta para enfisema de 16,2% a 53,7%. La seguridad respecto a todos los patrones (en total 6) fue de 70%. Chabat et al¹¹³ comunicaron una sensibilidad del 73,6% y una

especificidad del 91,2%, mientras para el enfisema centrolobulillar la sensibilidad fue del 69.8% y la especificidad del 92,4%. Para el enfisema panlobulillar la sensibilidad fue aún menor, del 54,7% y con una especificidad del 95,4%.

Contrastando con estos resultados, la aplicación del modelo de análisis de textura en el reconocimiento de patrones de enfermedad restrictiva en la radiografía de tórax presenta resultados consistentes. Así, en el estudio de Turner et al¹¹⁴, para la clasificación de patrones de neumoconiosis, se comunicó una seguridad del 94,7%. En el trabajo Tulley et al¹¹⁵, que analizó el reconocimiento de patrones en la enfermedad intersticial, se consiguió una seguridad del 90%. Van Ginneken et al¹¹⁶ et al comunicaron una sensibilidad del 97% en el reconocimiento de patrones de enfermedad intersticial.

1.7.- SITUACIÓN ACTUAL DEL PROBLEMA DE LA CUANTIFICACIÓN DEL ENFISEMA

El diagnóstico y seguimiento de la EPOC y, en particular, del enfisema, se ha visto mejorado en los últimos años mediante la incorporación de las nuevas técnicas de imagen, en

particular de la TCAR y la tecnología correspondiente a la tomografía computarizada mediante multidetectores (TCMD). En lo referente a la TCAR, se ha visto multiplicado el interés de diferentes grupos de investigación en el mundo por precisar las posibilidades que permite esta técnica en relación al conocimiento del enfisema, especialmente después de la introducción de la cirugía reductora de volumen pulmonar (CRVP), como técnica de tratamiento para mejorar la sintomatología más discapacitante de la enfermedad⁴⁴.

Los métodos disponibles actualmente para la cuantificación del enfisema mediante TCAR abordan el problema desde una de dos perspectivas: 1. El análisis del histograma, derivando al índice de píxeles, como se ha descrito anteriormente. 2. La cuantificación de la densidad media pulmonar, a partir de la cual se pueden determinar los cambios producidos por el enfisema. Ambos enfoques dependen exclusivamente de las características de intensidad de los píxeles.

Debido a que cada píxel contiene información relacionada con las características físicas del tejido pulmonar, resulta científicamente relevante la exploración de técnicas de

análisis de imagen que permitan el logro de descriptores fiables para el proceso de cuantificación del enfisema.

El análisis de texturas se ha aplicado a la imagen tomográfica pulmonar en diferentes procesos, como el nódulo pulmonar solitario y la patología tumoral del pulmón. En estas áreas el método ha demostrado una elevada capacidad de discriminación^{117,118}. Otras aplicaciones actualmente en desarrollo son la patología intersticial del pulmón y la evaluación del enfisema. En este último caso, diferentes investigadores coinciden en señalar la elevada capacidad de la matriz de coocurrencia y de las características *run length* para la evaluación del enfisema¹¹³. En opinión de Chabat et al¹¹⁹, se requiere que el método pueda ser evaluado en la complejidad del contexto clínico y, especialmente, que se incluya suficiente información clínica para que el modelo pueda ser validable.

2. – HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1.- CONTEXTO CLÍNICO DEL PROBLEMA DE LA CUANTIFICACIÓN DEL ENFISEMA

La evolución del enfisema pulmonar puede ocurrir en su inicio sin manifestaciones clínicas notables (enfisema microscópico) y pueden llegar a necesitarse hasta 30 años para que la enfermedad se haga clínicamente evidente¹²⁰. Sin embargo, el problema del diagnóstico no corresponde exclusivamente a las formas incipientes de enfisema.

A partir de los resultados del estudio promovido por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) conocido como IBERPOC¹²¹, en el cual se incluyó población urbana y rural correspondiente a 7 zonas geográficas de toda España, se conoció que la prevalencia de la EPOC en España es del 9,1%: en fumadores del 15%, en exfumadores del 12,8% y en no fumadores del 4,1%. Uno de los aspectos más llamativos del estudio fue que el 78,2% de los pacientes con una EPOC diagnosticados en el estudio ignoraba tener la enfermedad. En términos absolutos se estimó que en España había 1.228.000

personas entre 40 y 69 años con una EPOC, el 75% de las cuales no estaba diagnosticado en el momento del estudio. En estas cifras se encuentra incluida la población con enfisema, de la cual no se tienen estudios epidemiológicos específicos a nivel nacional. La situación es proporcionalmente similar en otros países. En los Estados Unidos se calcula que hay 16 millones de personas con EPOC, de las cuales entre un 1% y un 2% está relacionado con un enfisema por déficit de α -1-antitripsina^{122,123}.

Los tipos de enfisema propios de la EPOC y de la deficiencia por α -1-antitripsina presentan diferencias notables en su forma de evolución. En la EPOC, el predominio es centrolobulillar, de localización superior, y la causa de la obstrucción se debe principalmente al daño y remodelación de la vía aérea. En la deficiencia de α -1-antitripsina el desarrollo es panlobulillar, de localización inferior. La hiperinsuflación y la obstrucción son principalmente debidas a la pérdida del retroceso elástico¹²³. Estas diferencias implican la selección de estrategias de evaluación suficientemente sensibles a la progresión de la enfermedad¹²⁴. Este hecho se evidencia cuando se trata de evaluar el alcance de la intervención terapéutica de sustitución mediante α -1-antitripsina, en la cual la cuantificación del enfisema no puede

determinarse con una simple medición de parámetros espirométricos¹²⁵.

Otro aspecto que muestra la importancia y la actualidad que reviste la investigación de las relaciones entre los aspectos morfológicos, tomográficos y funcionales del enfisema lo constituye la selección de pacientes candidatos a la CRV. La TCAR puede aportar criterios de selección y de pronóstico de beneficio quirúrgico complementarios de los aspectos funcionales⁹⁴. Son concluyentes en este sentido los trabajos de Rogers et al¹²⁶, Slone et al¹²⁷, Gierada et al¹²⁸ y diferentes grupos de investigación en el mundo.

En sentido amplio, la cuantificación del enfisema por análisis de imagen en la TCAR forma parte del esfuerzo por validar y aplicar métodos eficientes para la selección de pacientes con propósitos terapéuticos, de seguimiento y pronóstico.

2.2.- HIPÓTESIS

Las regiones del pulmón afectadas por enfisema pueden detectarse en la tomografía computarizada de alta resolución

mediante parámetros del análisis de textura (estadísticos de primer y segundo orden).

2.3.- OBJETIVO GENERAL

Desarrollar, mediante la aplicación de técnicas de análisis de imagen, un método capaz de diferenciar y cuantificar regiones pulmonares afectadas por enfisema, que permita superar las limitaciones planteadas por los métodos de umbralización y que admita su aplicación tanto en el entorno clínico como en el experimental.

2.4.- OBJETIVOS ESPECÍFICOS

2.2.1- Determinar parámetros de textura que puedan emplearse como descriptores de la imagen, tomográfica del enfisema pulmonar.

2.2.2.- Formular una regla de clasificación, basada en parámetros de textura, que permita discriminar con la TCAR entre el enfisema pulmonar y el parénquima sin enfisema.

2.2.3.- Evaluar la capacidad predictiva del modelo discriminante basado en funciones de clasificación para regiones tomográficas afectadas por enfisema y regiones sin enfisema.

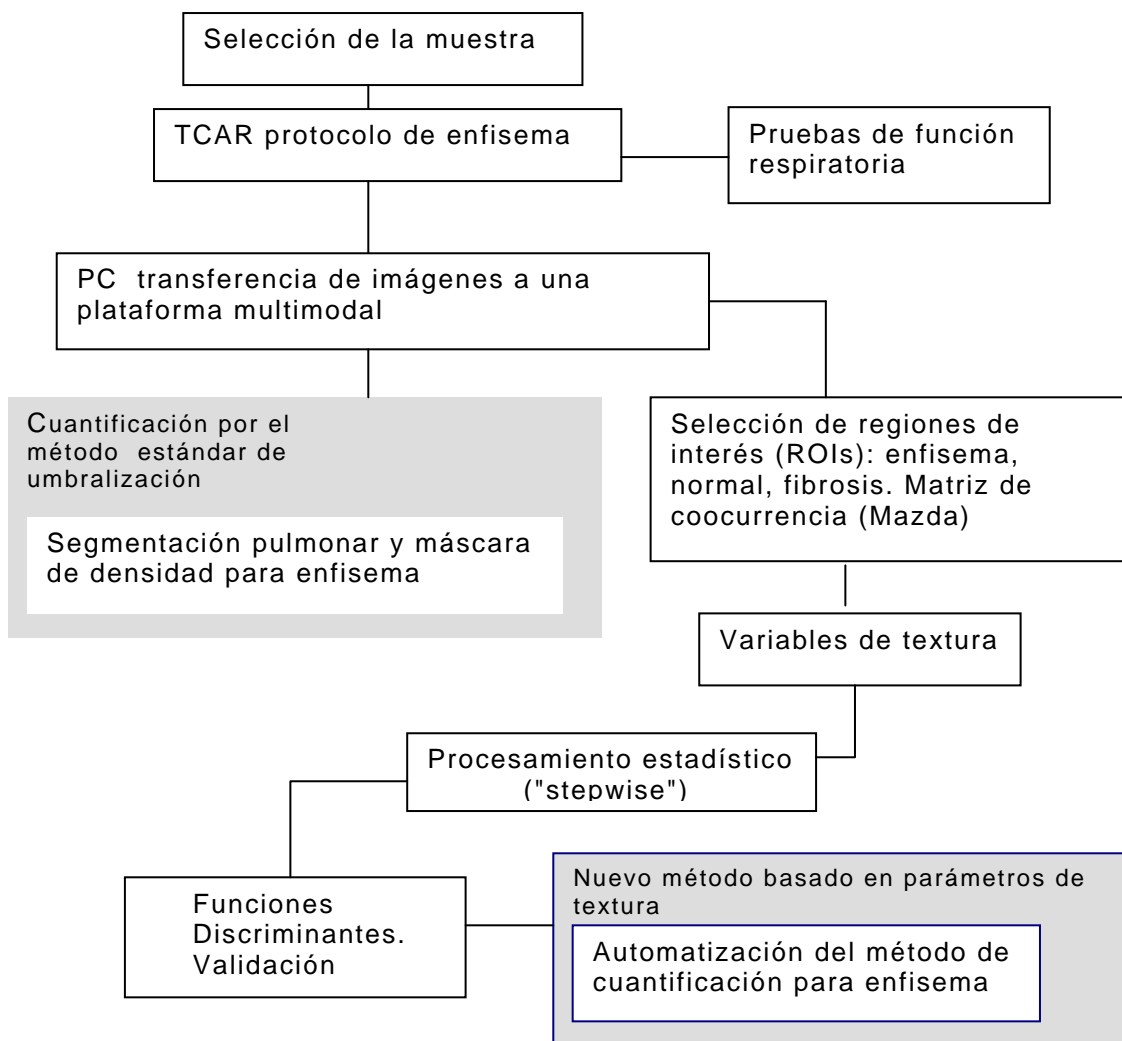
2.2.4.- Poner en práctica una herramienta que permita clasificar de forma automática las regiones tomográficas de enfisema mediante su diferenciación por parámetros de textura.

3.- MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. DISEÑO DEL TRABAJO

En la figura 3.1 se muestra el esquema seguido en el desarrollo del trabajo. La presentación de los métodos seguirá en líneas generales la secuencia de este mismo plan de trabajo.

Figura 3.1 Estructura del trabajo.



3.2.- SELECCIÓN DE LA MUESTRA

3.2.1.- ÁMBITO

La muestra estudiada corresponde al Servicio de Neumología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM) de Madrid. El área de cobertura del hospital es de aproximadamente 650.000 habitantes y corresponde a la zona sanitaria No. 1, con 29 zonas básicas. Los pacientes se han seleccionado a partir del registro hospitalario en el período comprendido entre el 01/01/1999 y el 21/03/2003 y en los cuales apareciera el diagnóstico de enfisema entre los diagnósticos de alta hospitalaria.

3.2.2.- MUESTRA

Se trata de una muestra de oportunidad, no aleatoria, con un tamaño fijo, seleccionada entre los pacientes con diagnóstico tomográfico de enfisema en el período comprendido entre el 01/01/1999 y el 21/03/2003 en el HGUGM. Se ha realizado una búsqueda cruzada empleando el código internacional de enfermedades correspondiente a enfisema pulmonar (9:481 a 482) y a tomografía axial computarizada (96.04).

El resultado de la búsqueda arrojó un total de 119 pacientes, entre los cuales se seleccionaron los que cumplían los criterios de inclusión y que pudieran participar en los estudios de imagen y funcional. De este modo se ha realizado una selección retrospectiva de pacientes, los cuales han sido contactados y a los que se ha solicitado su participación para realizar, prospectivamente, un nuevo estudio funcional respiratorio y una TCAR de tórax con una técnica estandarizada.

La muestra ha quedado conformada finalmente por 20 pacientes con hallazgos tomográficos de enfisema. Adicionalmente se han seleccionado para comparación 10 pacientes sin enfisema (6 pacientes con datos tomográficos de fibrosis y 4 pacientes con ausencia de alteraciones tomográficas).

3.2.3.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Presencia de enfisema pulmonar demostrada mediante tomografía axial computarizada.
- Disponibilidad para participar en el estudio.

3.2.4.- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Tener realizada una cirugía previa de reducción pulmonar.
- Presencia de una neoplasia diagnosticada previamente al momento de seleccionar la muestra.
- Agudización, infección respiratoria u hospitalización en el momento de realizar el estudio.

3.2.5.- DISEÑO

Estudio transversal, observacional, descriptivo, en pacientes con un enfisema pulmonar confirmado mediante una tomografía torácica previa, los cuales fueron estudiados mediante una segunda TCAR con técnica estándar y pruebas de función respiratoria (espirometría y DL_{co}).

3.3.- ESPIROMETRÍA Y PRUEBA DE DIFUSIÓN

Las pruebas de función pulmonar se han realizado mediante una técnica estandarizada según el consenso de la "American Thoracic Society"¹²⁹. Tanto la espirometría como la prueba de difusión se han efectuado en un equipo Jaeger, Compact Transfer (Würsburg, Alemania). La prueba de difusión se realizó mediante el protocolo de respiración única. Los valores

espirométricos expresados como porcentaje de valores predichos se han calculado mediante la ecuación de Knudson.

3.4.- TÉCNICA RADIOLÓGICA

Los estudios tomográficos se han realizado con una técnica de alta resolución (Phillips, Secura). Se ha empleado un protocolo estándar⁹⁵ para el estudio del enfisema pulmonar con los siguientes parámetros:

- 140 KV
- 100mA
- Tiempo de adquisición: 0,7 segundos
- Cortes de 1 mm a intervalos de 10 mm en inspiración completa
- Posición supina
- Nivel y ventana: -1500, -700 UH
- Límites: todo el campo pulmonar
- Matriz: 512 x 512 píxeles
- Algoritmo de reconstrucción: bone (alta resolución)

3.5.- ANÁLISIS DE IMAGEN

3.5.1.- ADQUISICIÓN DE IMÁGENES

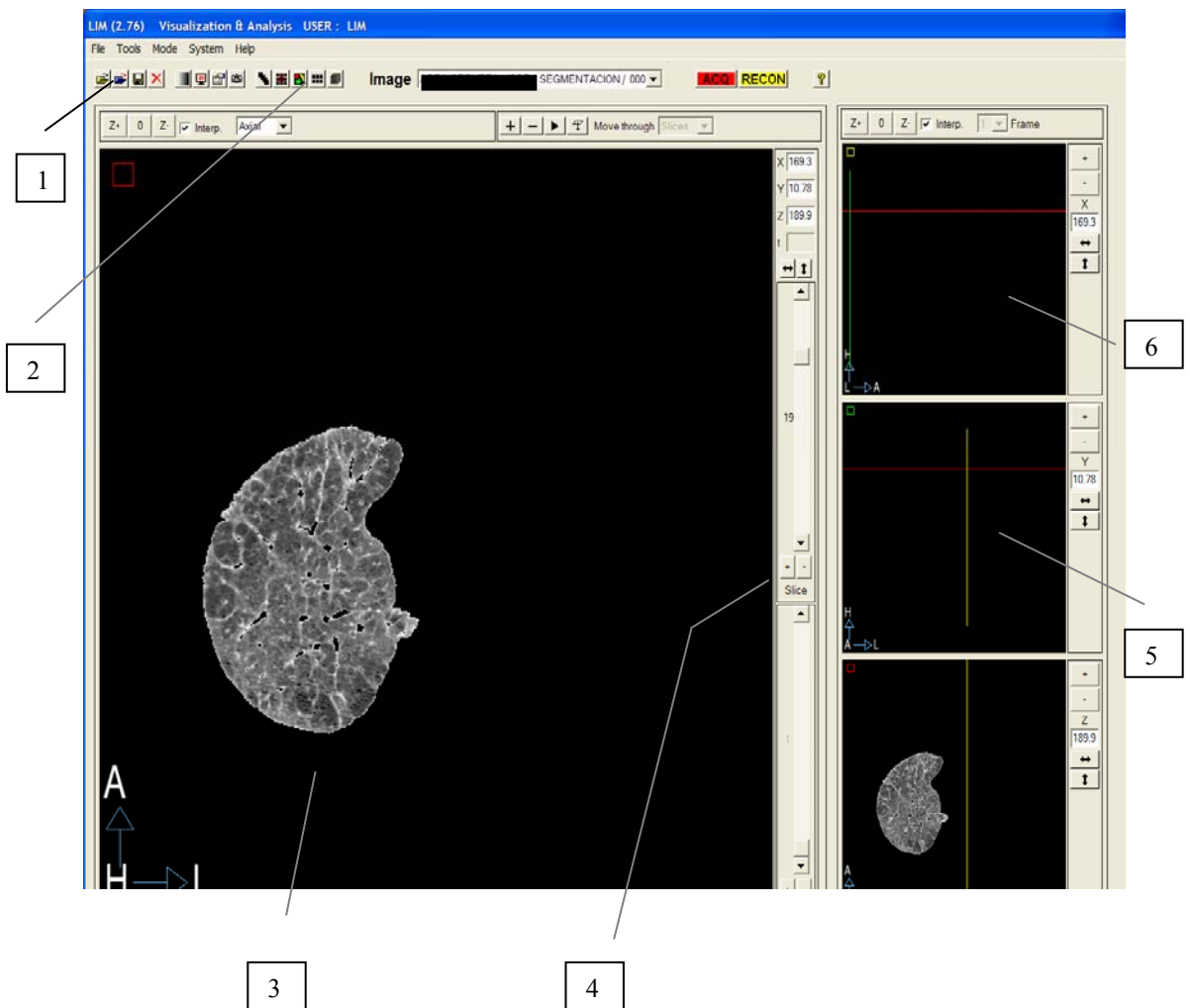
Las imágenes de TCAR se han guardado en formato DICOM 3.0 (American College of Radiology y National Electrical Manufacturers Association), el cual garantiza la compatibilidad entre la unidad radiológica y la estación de trabajo para el postprocesamiento de la imagen. Adicionalmente, el formato DICOM permite relacionar la intensidad de píxeles (valores positivos) con unidades Hounsfield (valores positivos y negativos).

Las imágenes se han procesadas en una plataforma multimodal desarrollada en el laboratorio de imagen médica del HGUGM¹³⁰ (figura 3.2).

Las características de diseño de la plataforma permiten el registro, la fusión, la cuantificación y la visualización de resultados. La plataforma acepta la adquisición de imágenes a través de formatos INTERFILE y DICOM. Entre las posibilidades de visualización se incluye la reconstrucción 3D. Se dispone de cuatro herramientas de segmentación: técnica manual, umbralización ("thresholding"), semilla de crecimiento ("region growing") y agrupamiento ("clustering"). El aspecto más

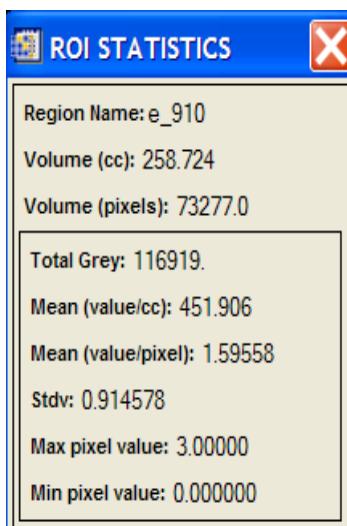
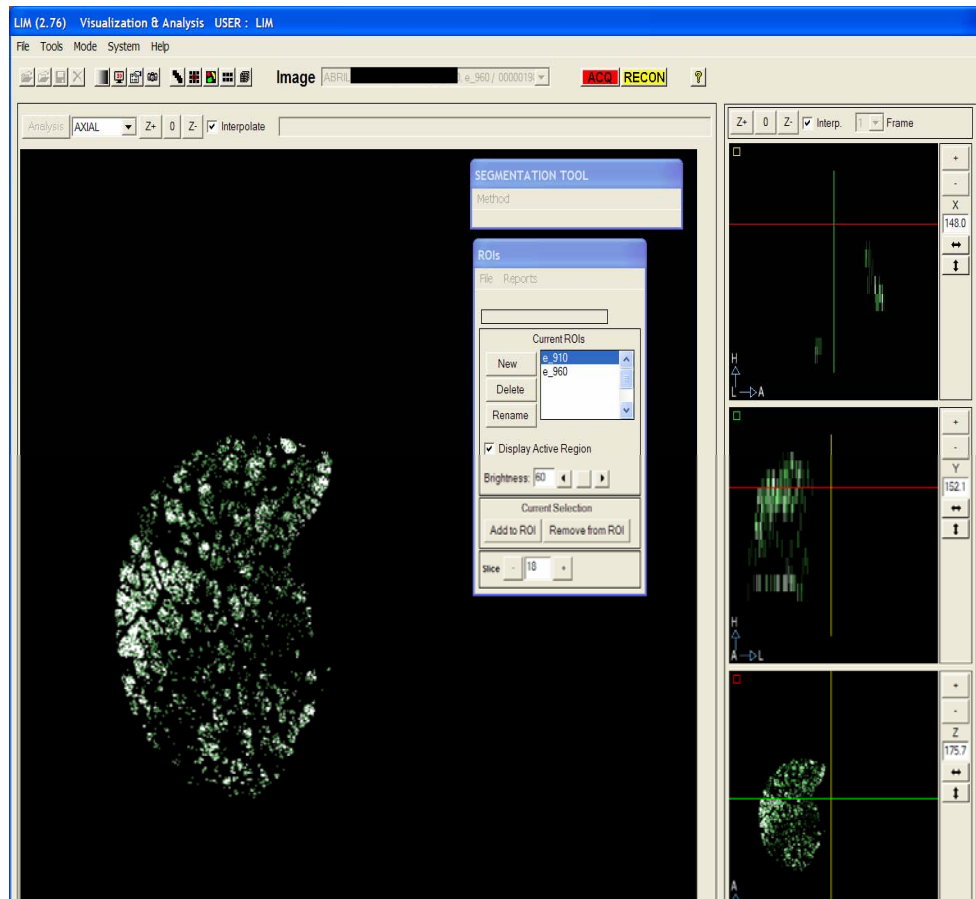
importante es la posibilidad de cuantificación (niveles de gris, píxeles, área, volumen), tanto en imagen 2D como 3D.

Figura 3.2.a Plataforma multimodal desarrollada en el Laboratorio de Imagen Médica del HGUGM y habitualmente en uso.



1. Adquisición de la imagen
2. Segmentación y análisis
3. Ventana principal
4. Selección del corte
5. Reconstrucción 3D
6. Rotación

Figura 3.2.b Umbralización y máscara de densidad para enfisema



Máscara de densidad para enfisema. Las áreas blancas corresponden al umbral -960 UH. Restantes al umbral de -910 UH.

La plataforma digital permite la lectura de imágenes de TCAR y de diferentes técnicas (MRI, SPECT y PET),

Las herramientas de visualización incluidas en la estación permiten la modificación del nivel de gris, la modificación del tamaño de imagen y la vista ortogonal triplanar. Los elementos esenciales de la interfase principal son:

- Archivo, herramientas, modo. Referidas al análisis y visualización.
- Configuración, adquisición, reconstrucción. Referidas al acceso al sistema y al manejo de la información.

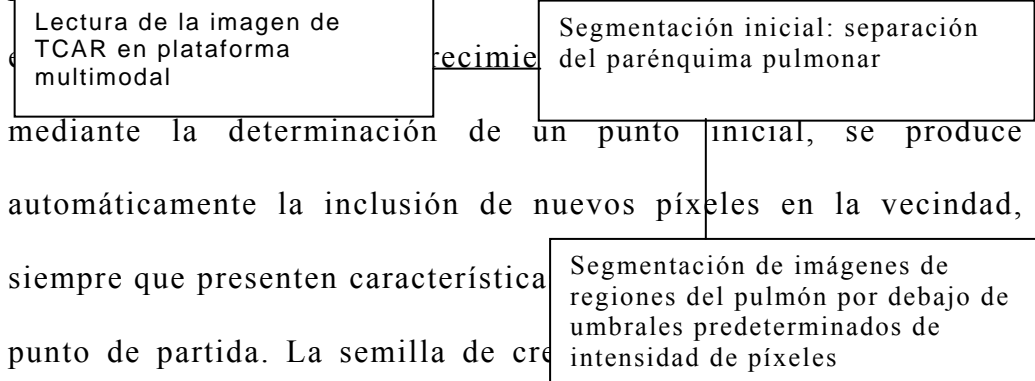
La plataforma emplea como ambiente de programación el Interactive Data Language 5.0 (Research Systems Ind.).

3.5.2.- SEGMENTACIÓN PULMONAR Y MÁSCARA DE DENSIDAD PARA ENFISEMA

En la figura 3.3 se resumen los pasos seguidos durante el proceso de segmentación y umbralización del pulmón.

Figura 3.3 Segmentación y umbralización pulmonar

La segmentación inicial ha consistido en separar el pulmón de los elementos restantes de la imagen tomográfica. Se ha



borde externo del pulmón en cada corte tomográfico, generando la segmentación en menos de 1 segundo por corte.

La segunda etapa de segmentación pretende la separación de un objeto dentro de la imagen del fondo circundante. El método consiste en comparar el nivel de intensidad de cada píxel con el umbral establecido y clasificarlo como perteneciente a la imagen o al fondo. La imagen resultante será una imagen binaria (máscara), en la cual los valores correspondientes a 1 se asignan a la imagen del enfisema y los valores 0 corresponderán al fondo de parénquima pulmonar. La imagen resultante, conocida como "máscara de densidad", se ha guardado junto con el pulmón segmentado en el archivo correspondiente a cada imagen tomográfica original.

Para la obtención de las máscaras binarias de enfisema se han empleado valores umbral de -910 UH y -960 UH, siguiendo el criterio de gravedad establecidos por diferentes estudios^{71,100,132}. En algunos casos la imagen de ambos pulmones queda segmentada en forma conjunta debido a la pérdida de contraste en los bordes anterosuperiores. En estos casos la segmentación se completa mediante el uso de una herramienta

interactiva consistente en el trazado de una barrera gráfica que permite la separación de ambos pulmones (fig. 1.3).

3.5.3.- SELECCIÓN DE REGIONES DE INTERÉS (ROIS) PARA EL ANÁLISIS DE TEXTURAS EN EL ENFISEMA

En las imágenes tomográficas se han seleccionado regiones específicas de enfisema, con aspecto normal y con fibrosis. Estas regiones se han establecido, con forma circular y un tamaño estándar de 9 píxeles de diámetro, mediante el empleo de un programa informático conocido como MAZDA y que se describirá más adelante. Este conjunto de regiones se empleará como conjunto de aprendizaje para el sistema de análisis de textura. El grupo de imágenes ha consistido en 300 cortes tomográficos, en los cuales se han señalado 375 regiones de interés de enfisema, 255 normales y 330 de fibrosis.

La selección de las regiones de interés se ha hecho en forma interactiva por un radiólogo y un neumólogo. La selección de las áreas de interés para enfisema se ha hecho con los siguientes criterios¹³³:

- regiones subpleurales de baja atenuación o bullas separadas por septos interlobulillares intactos.

- atenuación centrilobulillar, sin paredes visibles, distribución no uniforme o con predominio en las zonas superiores del pulmón.
- en general, regiones de baja atenuación, sin paredes visibles, pudiendo estar asociadas a atrapamiento aéreo.

La selección de las regiones de interés para el grupo de comparación (sin enfisema), comprendiendo parénquima normal y fibrosis, se ha hecho con base en los siguientes patrones radiológicos¹³⁴:

- Imagen de fibrosis difusa pulmonar
- Fibrosis intersticial
- Imagen en panal
- Imagen normal del parénquima pulmonar (Ausencia de alteraciones tomográficas)

3.6.- VARIABLES

En este apartado se recogen las variables medidas automáticamente y utilizadas posteriormente en los análisis estadísticos.

3.6.1.- CUANTIFICACIÓN DEL ENFISEMA POR UMBRALIZACIÓN

3.6.1.1.- Región pulmonar afectada por enfisema. Porcentaje de píxeles con intensidad < -910 UH respecto a la cantidad de píxeles para cada corte.

3.6.1.2.- Región pulmonar afectada por enfisema grave. Porcentaje de píxeles de < -960 UH respecto a la cantidad de píxeles para cada corte.

3.6.2.- VARIABLES FUNCIONALES

3.6.2.1.- Capacidad de difusión de monóxido de carbono (TLCOc SB). Método de la respiración única, expresado como valor absoluto ($\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kpa}^{-1}$), corregido para el valor de hemoglobina. La prueba se ha efectuado de acuerdo a los criterios estandarizados por la European Respiratory Society¹³⁵.

3.6.2.2.- Capacidad de transferencia por unidad de volumen alveolar ($\text{DL}_{\text{CO}}/\text{VA}$). Las unidades son: $\text{mmol} \cdot \text{Min}^{-1} \cdot \text{Kpa} \cdot \text{L}_{(\text{BTPS})}^{-1}$.

3.6.2.3.- FEV₁. Se consideran los valores de referencia establecidos por la European Respiratory Society¹³⁵, que

corresponden con alteración leve cuando el FEV₁ es > 50%, moderada entre 35-49%; grave < 35%.

3.6.2.4.- FVC. Se asumen como valores de referencia: 60% a 79% alteración leve, 50%-79% moderada y < 50% grave¹³⁵.

3.6.2.5.- FEV₁/FVC. Se asumen como valores de referencia: alteración leve 60%-75%, 40%-59% moderada y < 40% grave¹³⁵.

3.6.3- VARIABLES DERIVADAS DEL ANÁLISIS DE TEXTURA EN LA TCAR

3.6.3.1.- Estadísticos de primer orden basados en el histograma. El histograma de una imagen representa la probabilidad de cada determinado nivel de gris, $p(z_i)$, para $i=0,1,2,\dots,n$, (valores discretos), donde n es el número total de niveles de gris. Los estadísticos de primer orden permitirán conocer la distribución de intensidad de los píxeles, pero sin información respecto a sus características espaciales¹³⁶.

3.6.3.1.1.- Media. Representa el nivel medio de intensidad de la parte de la imagen que se examine.

$$\mu = \sum_{z_i}^{N-1} z_i p(z_i)$$

3.6.3.1.2.- Varianza. Provee información sobre la variabilidad de la intensidad en torno a la media.

$$\sigma^2 = \sum_{z_i=0}^{N-1} (z_i - \mu)^2 p(z_i)$$

3.6.3.1.3.- Sesgo. Es cero si el histograma es simétrico respecto a la media. Resulta negativo o positivo si la simetría se desequilibra hacia la izquierda o hacia la derecha.

$$\mu_3 = \sigma^{-3} \sum_{z_i}^{N-1} (z_i - \mu)^3 p(z_i)$$

3.6.3.1.4.- Curtosis. Es una medida del nivel de aplanamiento del histograma.

$$\mu_4 = \sigma^{-4} \sum_{z_i=0}^{N-1} (z_i - \mu)^4 p(z_i) - 3$$

3.6.3.2.-Estadísticos de segundo orden. Corresponden a descriptores basados en la matriz de coocurrencia^{136,137}, es decir, considerando grupos de dos píxeles localizados en cercanía.

3.6.3.2.1.- Momento angular de segundo orden. Es una medida de la homogeneidad local de los niveles de gris^{138,139}. Si se

considera una imagen con una elevada homogeneidad, se tendrán niveles mínimos de transición de gris.

$$AngScMom = \sum_{Z_i=0}^{N-1} \sum_{Z_j=0}^{N-1} [p(z_i, z_j)]^2$$

3.6.3.2.2.- Contraste. Se trata de una medida de la variación local de los niveles de gris. Un valor bajo del contraste corresponderá a una imagen con una elevada uniformidad^{136,140}.

$$Contrast = \sum_{Z_i=0}^{N-1} \sum_{Z_j}^{N-1} (z_i - z_j)^2 p(z_i, z_j)$$

3.6.3.2.3.- Correlación. Es una medida de la dependencia lineal de los niveles de gris en píxeles vecinos¹³⁹.

$$Correlat = \frac{\sum_{Z_i=0}^{N-1} \sum_{Z_j=0}^{N-1} Z_i Z_j P(Z_i, Z_j) - \mu_x \mu_y}{\sigma_x \sigma_y}$$

3.6.3.2.4.- Suma de cuadrados.

$$SumOfSqs = \frac{1}{R} \sum_{i=1}^{Ng} \sum_{j=1}^{Ng} (i - \mu_x)^2 p(i, j)$$

R: número de pares de píxeles vecinos. Ng: número de niveles de intensidad.

μ_x : media de las filas en la matriz.

3.6.3.2.5.-Entropía. Es una medida de la información contenida en una señal^{139,140}. En el caso de una imagen digital la información se encuentra concentrada cerca de la diagonal principal de la matriz de coocurrencia.

$$Entropia = - \sum_{Z_i=0}^{N-1} \sum_{Z_j=0}^{N-1} P(z_i, z_j) \log[p(z_i, z_j)]$$

3.6.3.2.6.- Momento inverso de la diferencia. Se trata de una variable que puede entenderse a partir de la descripción del llamado momento de diferencia, el cual presenta valores bajos cuando los valores de la matriz de coocurrencia se encuentran próximos a la diagonal principal^{139,141}.

$$InvDfMom = \sum_{Z_i=0}^{N-1} \sum_{Z_j=0}^{N-1} \frac{p(z_i, z_j)}{1 + (z_i - z_j)^2}$$

3.6.3.2.7.- Media de la suma.

$$SumAverg = \sum_{Z_i=0}^{2(N-1)} z_i p_{x+y}(z_i)$$

$$Siendo \quad p_{x+y}(k) = \sum_{Z_i=0}^{N-1} \sum_{Z_j=0}^{N-1} p(z_i, z_j)$$

donde: $z_i+z_j= 0, 1, 2, \dots, 2(N-1)$

3.6.3.2.8.- Varianza de la suma.

$$SumVariance = \sum_{Zi=0}^{2(N-1)} (Zi - SumAverg) p_{x+y}(Zi)$$

3.6.3.2.9.- Entropía de la suma.

$$SumEntrp = - \sum_{Zi=0}^{2(N-1)} p_{x+y}(Zi) \log(p_{x+y}(Zi))$$

3.6.3.2.10.- Varianza de la diferencia.

$$DifVarnc = \sum_{Zi=0}^{2(N-1)} (Zi - \mu_{x-y})^2 p_{x-y}(Zi)$$

Donde μ_{x-y} es el valor medio de la distribución p_{x-y}

$$P_{x-y}(k) = \sum_{Zi=0}^{N-1} \sum_{Zj=0}^{N-1} p(Zi, Zj)$$

$$|Zi-Zj|=k=0,1,2,\dots,N-1$$

3.6.3.2.11.-Entropía de la diferencia.

$$DifEntrp = - \sum_{Zi=0}^{2(N-1)} p_{x-y}(Zi) \log(p_{x-y}(Zi))$$

3.6.3.3.- Parámetros basados en el gradiente. Para cada píxel se calcula un valor absoluto de gradiente de imagen¹⁴⁰:

$$G(x,y) = \sqrt{(i_{x+1,y} - i_{x-1,y})^2 + (i_{x,y+1} - i_{x,y-1})^2}$$

$i_{x,y}$ corresponde a la luminiscencia del píxel en la posición (x,y). Considerando M como el número total de píxeles en un ROI, se calculan los siguientes parámetros basados en el gradiente: media (GrMedia), varianza (GrVarianza), sesgo (GrSesgo), curtosis (GrCurtosis).

3.6.3.3.1.- Media del gradiente.

$$GrMean = M^{-1} \sum_{x,y \in ROI} G(x,y)$$

3.6.3.3.2.- Varianza del gradiente.

$$GrVariance = M^{-1} \sum_{x,y \in ROI} (G(x,y) - GrMean)^2$$

3.6.3.3.3.- Sesgo del gradiente.

$$GrSkewness = M^{-1} GrVariance^{3/2} \sum_{x,y \in ROI} (G(x,y) - GrMean)^3$$

3.6.3.4.- Curtosis del gradiente.

$$GrKurtosis = M^{-1} GrVariance^{-2} \sum_{x,y \in ROI} (G(x,y) - GrMean)^4 - 3$$

3.6.3.4.- Parámetros basados en la matriz "run-length".

Un *run-length* es un conjunto de píxeles consecutivos con el mismo nivel de gris. La matriz *run-length* ofrece información de cuántas veces se repite un mismo nivel de gris para una determinada distancia y dirección en la imagen¹⁴⁰. En un ROI los parámetros de la matriz *run-length* están determinados por el nivel de resolución empleado¹³⁷. En esta matriz se calculan cinco parámetros¹³⁷ (énfasis en primitivas cortas, énfasis en primitivas largas, no uniformidad del nivel de gris, no uniformidad de la longitud de la primitiva, porcentaje de primitiva).

En las ecuaciones siguientes se considera $p(i,j)$ el número de veces que se da la secuencia j con el nivel de gris i . Ng el número de niveles de gris y Nr el número de secuencias

3.6.3.4.1.- Momento inverso de énfasis en primitiva corta.

$$ShrtREmph = C^{-1} \sum_{I=1}^{Ng} \sum_{J=1}^{Nr} J^{-2} p(i, j)$$

3.6.3.4.2.- Momento de énfasis de primitiva larga.

$$LngREmph = C^{-1} \sum_{I=1}^{Ng} \sum_{J=1}^{Nr} J^2 p(i, j)$$

3.6.3.4.3.- No uniformidad del nivel de gris.

$$GlevNonUni = C^{-1} \left[\sum_{i=1}^{Ng} \left[\sum_{j=1}^{Nr} p(i, j) \right] \right]^2$$

3.6.3.4.4.- No uniformidad de la longitud de la primitiva.

$$RLNonUni = C^{-1} \sum_{j=1}^{Nr} \left[\sum_{i=1}^{Ng} p(i, j) \right]^2$$

3.6.3.4.5.- Porcentaje de la primitiva.

$$Fraction = C \left[\sum_{j=1}^{Nr} \sum_{i=1}^{Ng} jp(i, j) \right]^{-1}$$

El coeficiente C se define como:

$$C = \sum_{j=1}^{Nr} \sum_{i=1}^{Ng} p(i, j)$$

3.6.3.5.- MATRIZ DE COOCURRENCIA

La matriz de coocurrencia también se conoce como histograma de segundo orden^{110,138,142,143}. Los estadísticos de segundo orden (contraste, correlación, entropía, momento angular de segundo orden) se calculan mediante información relativa a pares de píxeles. En este sentido la matriz de coocurrencia contiene la información espacial de distribución de los niveles de gris.

La construcción de la matriz de coocurrencia se fundamenta en parámetros que consideran la ubicación espacial de los píxeles en la imagen, las relaciones en el entorno de los mismos y el valor de intensidad. Se consideran típicamente tres criterios en la construcción de la matriz:

- Condición: es la regla que debe cumplir un determinado píxel para poder ser cuantificado respecto de otro píxel vecino. De forma general se asume la ubicación de un píxel de intensidad determinada en la dirección de otro píxel del entorno.
- Dirección: evalúa la orientación espacial considerando direcciones a 0 grados, 45 grados, 90 grados y 135 grados.
- Distancia: permite determinar la resolución, según se asuma como entorno o vecindario una determinada distancia entre píxeles. De forma característica se toman como distancias 1, 3 y 5 píxeles.

La construcción de la matriz de coocurrencia se ha realizado mediante un programa informático desarrollado en el Instituto de Electrónica de la Universidad de Lodz, Polonia. Este

programa llamado *Macierz Zdarzen* (matriz de coocurrencia), abreviado como Mazda¹⁴⁰ (tabla 3.1), está escrito en lenguaje C y permite el cálculo de 302 parámetros de textura una vez que han sido cargadas las regiones de interés.

Tabla 3.1. Conjunto de parámetros calculados mediante el programa "Macierz Zdarzen" (Universidad de Lodz, Polonia)

Histograma	Gradiente absoluto	Matriz <i>run-length</i>	Matriz de coocurrencia
Media	Media	Énfasis en primitivas cortas	Momento angular de segundo orden
Varianza	Varianza	Énfasis en primitivas largas	Contraste
Sesgo	Sesgo	No uniformidad del nivel de gris	Correlación
Curtosis	Curtosis	No uniformidad de la primitiva larga	Suma de cuadrados
Percentil 1%	Porcentaje de píxeles con gradiente \neq cero	Porcentaje total de primitivas	Momento de diferencia inverso
Percentil 10%			Promedio de suma
Percentil 50%			Varianza de suma
Percentil 90%			Suma de entropía
Percentil 99%			Entropía
			Varianza de diferencia, diferencia de entropía

Las principales etapas seguidas para el análisis de textura mediante Mazda quedan ilustradas en las figuras 3.4 y 3.5.

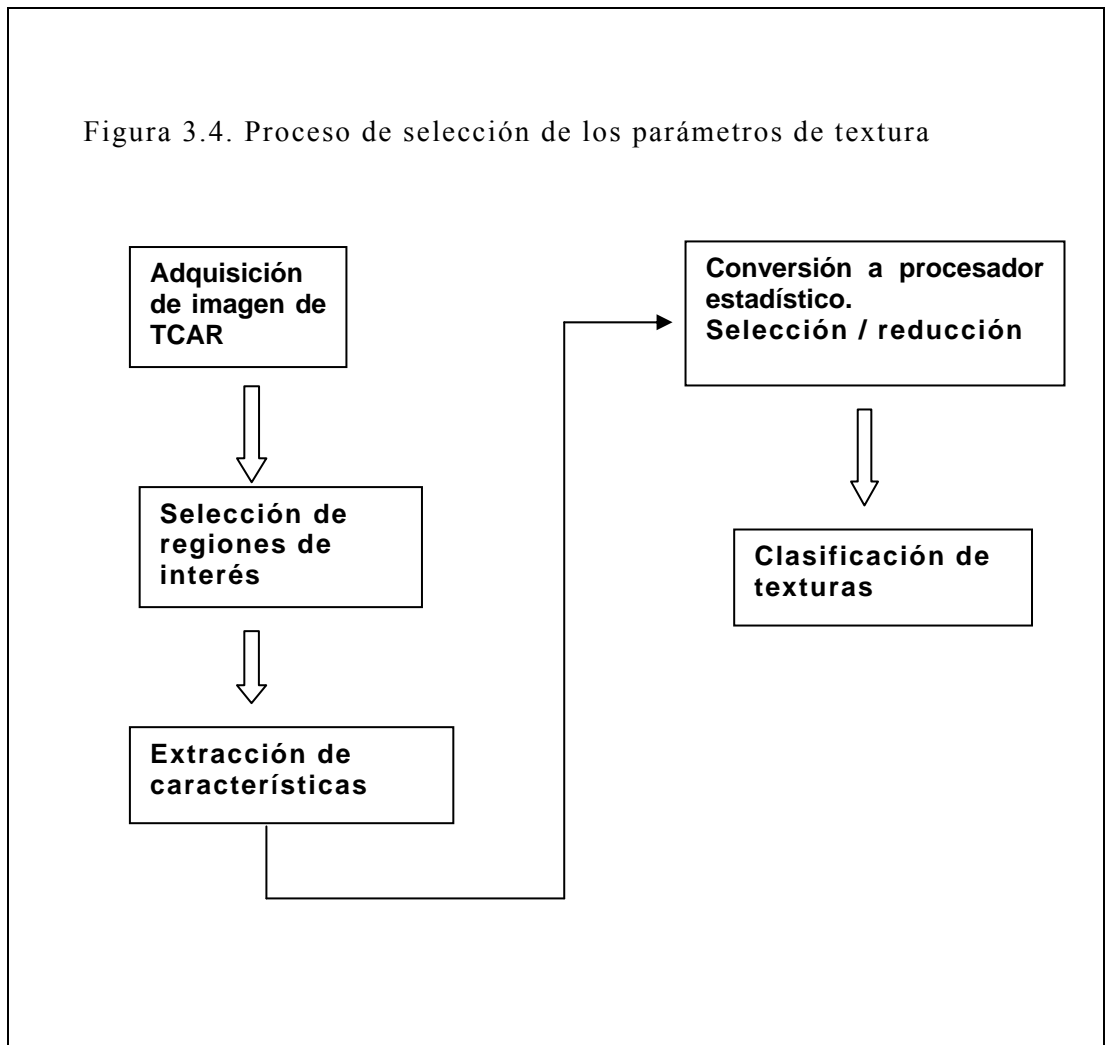
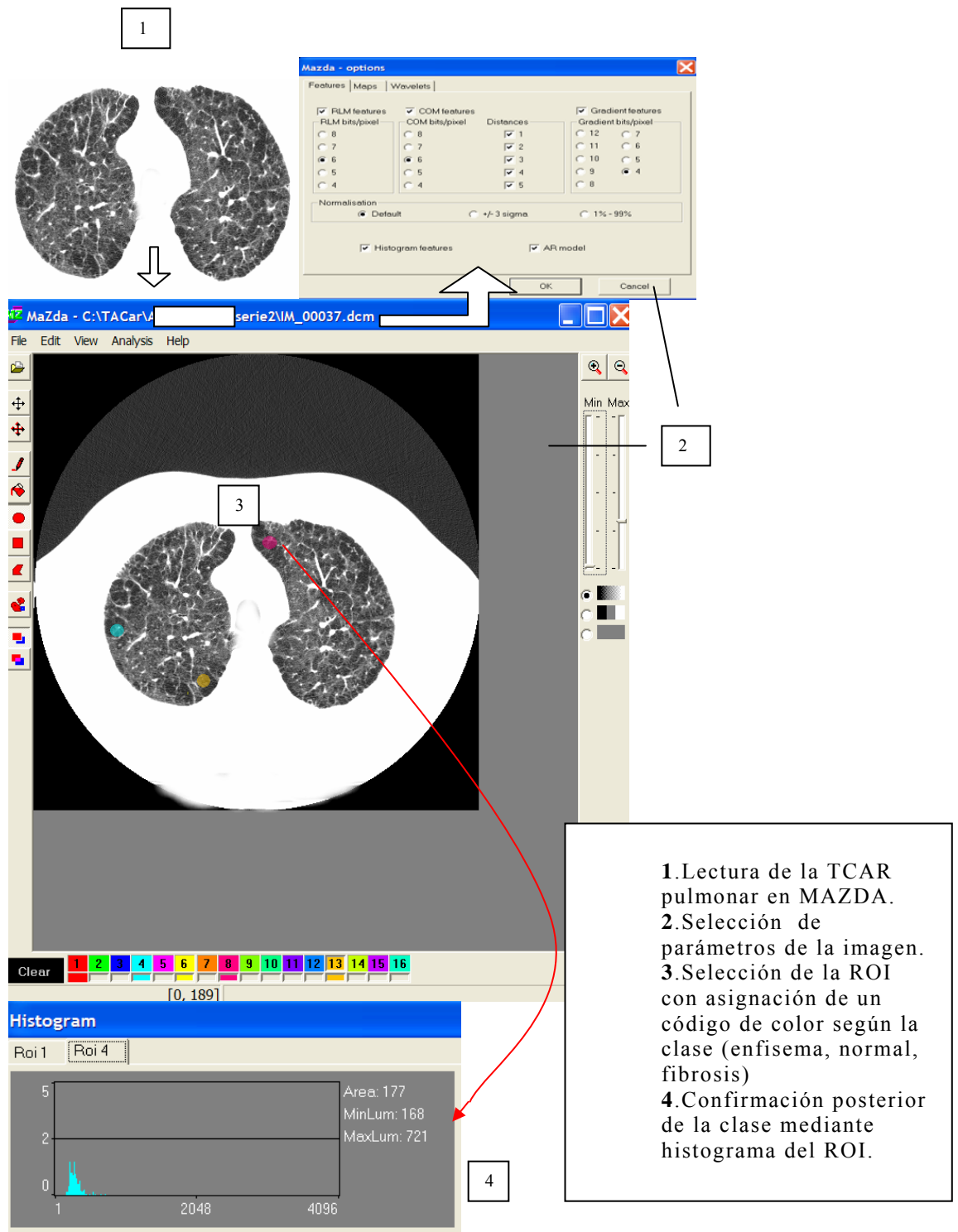


Figura 3.5 Adquisición y procesamiento de las regiones de interés.



3.7.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO

3.7.1-ANÁLISIS DISCRIMINANTE

La selección de las características de textura que pueden contribuir eficientemente a la separación de los grupos se ha realizado mediante análisis discriminante¹⁴⁴⁻¹⁴⁹ por pasos (*stepwise*), mediante el programa SPSS (SPSS inc., V.11, Chicago, IL, USA). El proceso consiste en la obtención de funciones lineales sobre un conjunto de variables independientes, las cuales permiten clasificar elementos de una población en subgrupos establecidos por valores de la variable dependiente. En nuestro caso la variable independiente corresponde al tipo de región de interés enfisema, normal y fibrosis. Las variables dependientes corresponden a los parámetros de textura.

Considerando n como el número de elementos de la muestra y p el número de variables independientes, la tabla de datos vendrá dada por las $(n)(p)$ observaciones con n filas y p columnas. De esta forma se genera una matriz rectangular, en la cual los grupos a los que pertenecen los elementos se conocen *a priori* y cada uno de estos elementos se encuentra descrito por una serie de p variables. A partir de esta construcción inicial, el

siguiente objetivo consistirá en extraer un nuevo espacio de dimensiones más reducidas, en el cual se seleccionan las variables de cada individuo que sean capaces de diferenciar las clases de regiones de interés y, en nuestro caso, asignar un nuevo elemento al grupo que corresponde.

Este objetivo puede lograrse mediante el estadístico U o λ de Wilks. Este estadístico considera la desviación de las puntuaciones discriminantes dentro de los grupos, respecto a la desviación total sin considerar los grupos. Los valores extremos de λ son 0 y 1. Cuando el valor de λ se acerca a 1, la dispersión será debida a las diferencias dentro de los grupos y, por tanto, el conjunto de variables independientes no será adecuado para construir las funciones independientes. Si los valores están próximos a 0 será orientativo de que las medias de grupo son diferentes y, por tanto, su representación en un espacio discriminante tendrá una clara separación.

El estadístico U permitirá hacer una selección de variables "candidatas", las cuales serán sucesivamente seleccionadas en función de un valor crítico preestablecido.

Se ha realizado un procedimiento de validación cruzada consistente en el cálculo de las funciones discriminantes

empleando la muestra, excepto en un elemento al azar, este mismo elemento servirá para probar el sistema. El mismo procedimiento se repite con todos los elementos de la muestra (método "*leave one out*").

3.7.2.-CURVA ROC PARA EL MODELO DISCRIMINANTE

La construcción de la curva ROC (curva operador-receptor) ha permitido evaluar la precisión y el rendimiento general del modelo^{150,151,152} (área bajo la curva, error típico y punto de corte óptimo). La curva ROC se ha obtenido mediante la primera función discriminante, con la cual se han calculado las puntuaciones que aparecen representadas en la curva. En la curva ROC se determinó el punto de corte óptimo que representa el valor de la función que arroja la mayor proporción de aciertos positivos con la menor proporción de falsos negativos.

3.8.- PROGRAMA DE ANÁLISIS AUTOMÁTICO

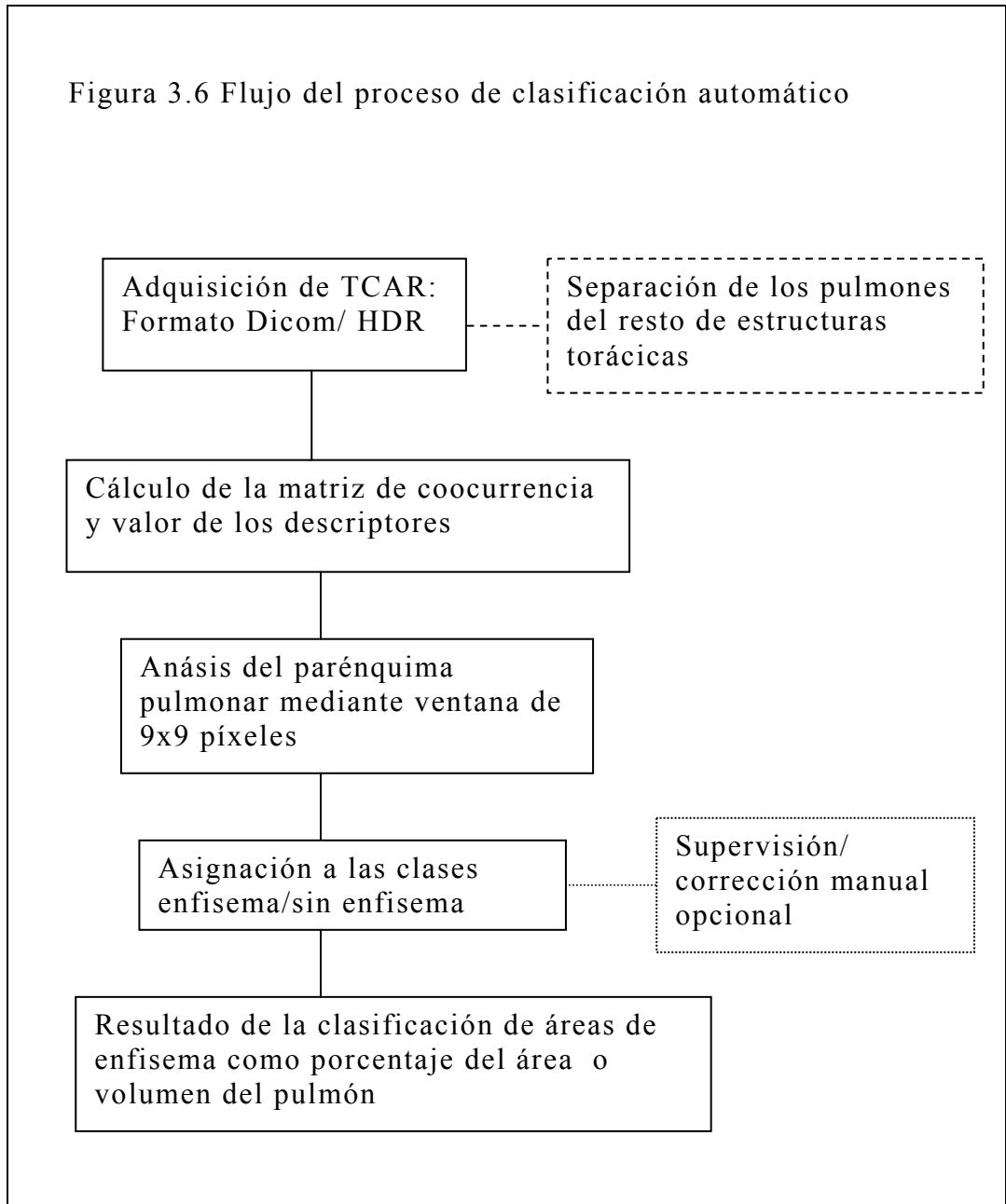
El cálculo de los descriptores de textura seleccionados y el proceso de clasificación mediante funciones discriminantes

basado en estos descriptores se han implementado en un sistema automático que facilita la cuantificación del enfisema pulmonar en la TCAR. La implementación constituye un resultado concreto y una demostración de la viabilidad del método propuesto. En la figura 3.6 se representa el proceso.

Para el desarrollo de la herramienta de cuantificación se ha optado por IDL (Interactive Data Language, V 6.0) que integra un lenguaje de programación orientado a la manipulación de matrices, técnicas de análisis numérico y representación gráfica. El programa es flexible en relación a los formatos de imagen y, en particular, con el formato DICOM.

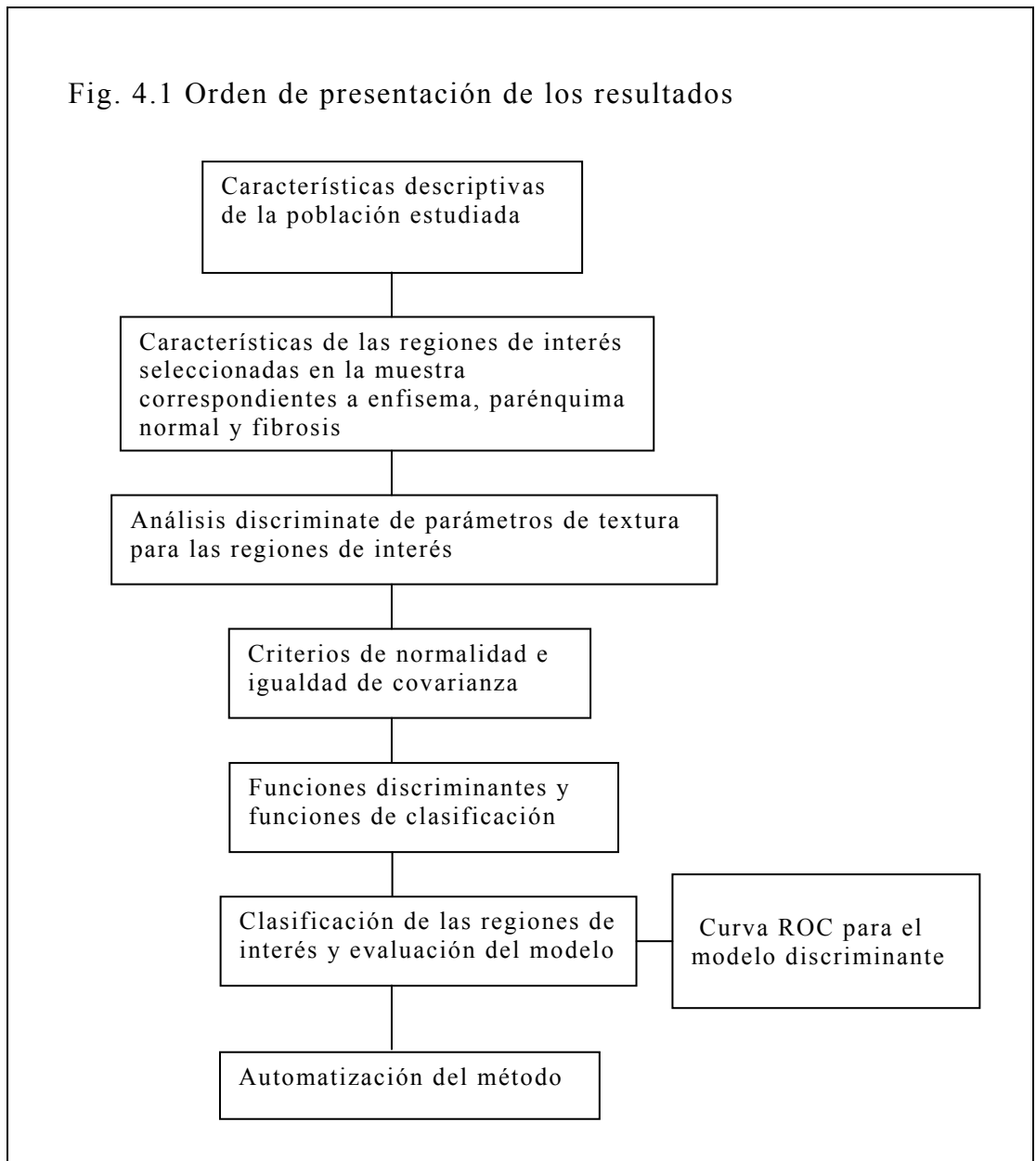
Para el proceso de análisis se cargan las imágenes tomográficas del pulmón previamente separadas del resto de las estructuras torácicas. Se asume el tamaño de imagen de 512x512 píxeles a 12 bits por píxel. La ventana para análisis mide 9x9 píxeles. Para el proceso de clasificación se consideran 3 clases: enfisema, tejido sin enfisema y fondo.

Figura 3.6 Flujo del proceso de clasificación automático



4.- RESULTADOS

4.1.- Diseño del capítulo. Los resultados han sido organizados tal como se muestra en la figura 4.1.



4.2.-CARACTERÍSTICAS FUNCIONALES Y TOMOGRÁFICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA

Las tablas 4.1 a 4.4 presentan las características descriptivas de la muestra estudiada. Los volúmenes pulmonares y el cálculo de volumen de regiones con enfisema se han efectuado mediante el método de umbralización a -960 y -910 UH. El grupo de pacientes con enfisema muestra valores medios de obstrucción correspondientes a un nivel leve (umbral de -910 UH). Los valores medios de la prueba de difusión corresponden también a un nivel de gravedad leve.

Tabla 4.1 Características de los sujetos con enfisema (n= 20)

parámetro	Media	Desv. Típ.
Volumen pulmonar derecho ml	3114,6	1064,95
Volumen Pulmonar Izquierdo ml	2887,33	1089,86
Volumen pulmonar derecho para -910 UH (ml)	1239,31	811,1
Volumen pulmonar derecho para -960 UH (ml)	453,15	396
Volumen pulmonar izquierdo para -910 UH (ml)	1201,1	774,1
Volumen pulmonar izquierdo para -960 UH (ml)	421,1	401
TLCOc_SB	5,12	1,9
%(M/T)Dlco	62,72	22
TLCOc/VA	1,07	,33
%(M/T)KCO	79,8	23,1
FEV1	1,91	1
FEV1%pred	70,66	35,2
FVC	3,04	1,2
FVC%pred	85,9	23,1
FEV1/FVC	62,66	20,6
MMEF 75/25	1,33	1,2
Hombre/mujer	18/2	---
Edad (años)	61.75	13,47

En relación a las regiones del pulmón comprometidas por enfisema, no hay diferencias marcadas entre ambos pulmones ni tampoco en el nivel de gravedad según el valor de umbralización, en el cual se asume el límite de -960 UH como determinante de enfisema grave¹⁵³.

En los pacientes sin enfisema, los valores medios de FEV₁/FVC no indican obstrucción y la prueba de difusión se encuentra en rango normal. Las regiones correspondientes al umbral para enfisema (-910 UH) se encuentran abajo del 10%

del volumen pulmonar medio, señalado como porcentaje de tolerancia sin significado patológico para el método de umbralización⁷⁶.

Tabla 4.2 Características de la población sin enfisema (n= 11)

	Media	Desv. típ.
Volumen Pulmonar derecho ml	2026,9173	443,28
Volumen Pulmonar Izquierdo ml	1846,2791	428,53
Volumen pulmonar derecho para -910 UH (ml)	89,42	52,3
Volumen pulmonar derecho para -960 UH (ml)	9,12	7,2
Volumen pulmonar Izquierdo para -910 UH (ml)	122,78	145,5
Volumen pulmonar Izquierdo para -960 UH (ml)	17,85	19,58
TLCOC_SB	6,47	2,13
%(M/T)Dlco	78,12	29,4
TLCOc/VA	1,55	,428
%(M/T)KCO	95,19	29,2
FEV1	2,16	,755
FEV1%pred	88,39	35,14
FVC	2,48	,754
FVC%pred	86,92	30,77
FEV1/FVC	82,75	12,106
MMEF 75/25	2,529	1,513
Hombre/mujer	2/9	---
Edad (años)	56	17,8

Tabla 4.3 Porcentaje de píxeles para umbrales de -910 y -960 UH en sujetos con enfisema*

% pulmonar derecho -910 UH	35%
% pulmonar derecho -960 UH	12,6%
% pulmonar izquierdo -910 UH	36,5%
% pulmonar izquierdo -960 UH	12,6%

*empleando método de máscara de densidad

Tab 4.4 Porcentaje de píxeles para umbrales de -910 y -960 UH en sujetos sin enfisema*

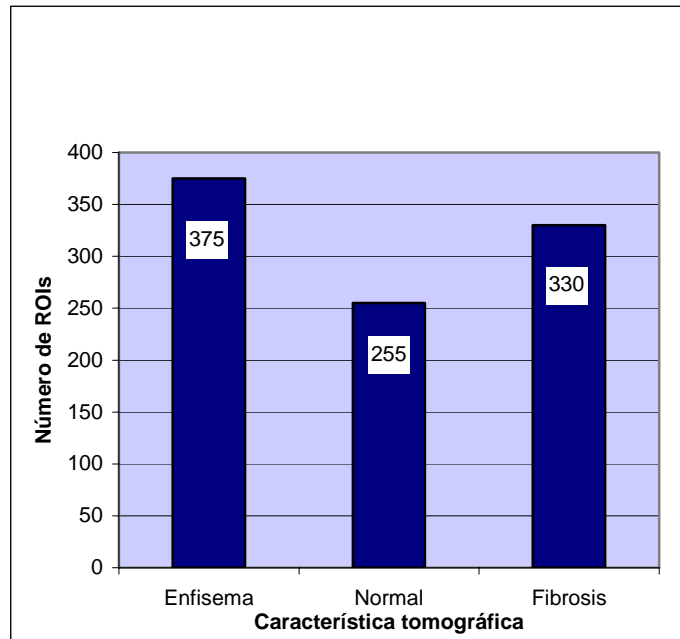
% pulmonar derecho -910 UH	0,19%
% pulmonar derecho -960 UH	0,028%
% pulmonar izquierdo -910 UH	0,27%
% pulmonar izquierdo -960 UH	0,044%

* empleando método de máscara de densidad

4.3.- REGIONES DE INTERÉS

El resultado de la selección de las regiones de interés en los diferentes cortes tomográficos ha consistido en un total de 950 elementos (figura 4.2). Todas las ROIs se han seleccionado con un tamaño estándar de 9 píxeles de diámetro. Las características tomográficas de enfisema, parénquima normal y fibrosis son las asignadas a cada región de interés y no al diagnóstico radiológico global.

Figura 4.2 Regiones de interés



En la tabla 4.5 se presentan los valores medios y desviación estándar de las 276 variables que se han medido en cada región de interés y con las cuales se ha realizado el análisis discriminante.

Tabla 4.5 Variables de textura en cada región de interés.

Los 5 parámetros de la matriz "run length" (RL) se calculan para 4 direcciones (horizontal: Hrzl_, vertical: Vertl_, a 45 grados: 45dgr_ y a 135 grados: 135 dgr_). En los nombres abreviados por Mazda figuran inicialmente la dirección y después la sigla del parámetro. La abreviatura Gr se refiere a los parámetros del gradiente. Los parámetros de la matriz de coocurrencia se calculan para las combinaciones de d(d,0), (0,d), (d,d), (d,-d), en la cual la distancia d toma los valores 1,2,3,4 5.

Parámetros de textura	ENFISEMA (n= 100)		NORMAL (n= 97)		FIBROSIS (n= 74)	
	Media	Desv. Tip.	Media	Desv. Tip.	Media	Desv. Tip.
Area	61,79000	2,771773	61,90722	2,930026	62,44595	7,376642
Mean	224,57483	27,534603	312,81252	27,872221	970,29494	127,961999
Variance	3041,07454	1934,934135	4257,32244	5104,076711	15516,28129	9451,242698
Skewness	,23797	,624752	,20995	,432389	-,35833	,564065
Kurtosis	,48750	2,084420	,19818	1,282137	,20107	1,040744
Perc.01%	105,36000	52,354564	178,70103	44,250745	663,08108	158,749113
Perc.10%	159,93000	34,553503	237,67010	23,035625	811,67568	142,718336
Perc.50%	223,29000	26,488532	311,41237	29,670676	981,12162	133,903047
Perc.90%	289,63000	35,753549	387,13402	54,882949	1113,24324	123,592770
Perc.99%	362,84000	70,992918	467,20619	93,714875	1203,97297	114,859172
Area_S(1,0)	105,46000	5,139312	105,71134	5,530142	106,56757	12,720473
S(1,0)AngScMom	,15464	,080814	,12545	,063275	,05409	,019491
S(1,0)Contrast	1,15907	,675234	1,32994	1,061593	2,28646	,841524
S(1,0)Correlat	,24266	,224803	,32792	,181665	,62310	,171998
S(1,0)SumOfSqs	,80859	,489887	1,10520	1,213706	3,68087	2,274270
S(1,0)InvDfMom	,66385	,087198	,64230	,088566	,54100	,068661
S(1,0)SumAverg	7,97728	,852363	10,75244	,889805	31,40910	4,035882
S(1,0)SumVarnc	2,07527	1,420578	3,09088	3,925418	12,43702	8,548050
S(1,0)SumEntrp	,69260	,128851	,75358	,137866	1,02194	,112446
S(1,0)Entropy	,97952	,202219	1,05635	,210939	1,40594	,134157
S(1,0)DifVarnc	,53223	,256732	,57967	,395779	,93794	,329763
S(1,0)DifEntrp	,43010	,082948	,44324	,092036	,54924	,062790
Area_S(0,1)	105,52000	5,319072	105,71134	5,530142	106,54054	12,689322

Análisis Cuantitativo de Imagen en el Enfisema

S(0,1)AngScMom	,14995	,076346	,11974	,064733	,05153	,019458
S(0,1)Contrast	1,83724	1,413848	2,70227	3,828552	2,68037	1,204024
S(0,1)Correlat	-,10206	,237109	-,12520	,199014	,57156	,167662
S(0,1)SumOfSqs	,79503	,472986	1,10567	1,206849	3,63695	2,189926
S(0,1)InvDfMom	,60141	,105700	,55657	,113271	,52026	,068221
S(0,1)SumAverg	7,97375	,847152	10,75795	,915098	31,42139	4,061681
S(0,1)SumVarnc	1,34289	,678939	1,72039	1,230305	11,86742	7,893413
S(0,1)SumEntrp	,62646	,100743	,67110	,110524	1,01955	,113724
S(0,1)Entropy	,98470	,199173	1,07550	,208511	1,42204	,145376
S(0,1)DifVarnc	,77376	,528695	1,04097	1,279949	1,08505	,468986
S(0,1)DifEntrp	,48742	,104615	,52725	,116953	,57292	,076637
Area_S(1,1)	97,40000	4,903101	97,60825	5,185229	98,37838	11,749325
S(1,1)AngScMom	,15215	,081944	,12318	,067430	,05023	,020660
S(1,1)Contrast	1,81130	1,284712	2,68027	3,553075	3,52180	1,814753
S(1,1)Correlat	-,09236	,204774	-,14238	,190343	,44090	,208169
S(1,1)SumOfSqs	,79881	,482923	1,10427	1,214640	3,57116	2,166504
S(1,1)InvDfMom	,60279	,106517	,55245	,115077	,47498	,079886
S(1,1)SumAverg	7,97489	,850048	10,75345	,897155	31,46718	4,058123
S(1,1)SumVarnc	1,38393	,770766	1,73681	1,493805	10,76284	7,476606
S(1,1)SumEntrp	,62866	,105859	,65997	,109899	,99570	,118198
S(1,1)Entropy	,98430	,207798	1,06578	,208144	1,43538	,146146
S(1,1)DifVarnc	,76725	,467798	1,03478	1,226225	1,35471	,723402
S(1,1)DifEntrp	,48794	,105280	,52492	,116282	,61168	,081203
Area_S(1,-1)	97,42000	5,015491	97,62887	5,294100	98,37838	11,749325
S(1,-1)AngScMom	,15195	,078847	,12099	,063431	,05071	,020461
S(1,-1)Contrast	1,77924	1,284854	2,56287	3,212602	3,55950	1,869345
S(1,-1)Correlat	-,08707	,209313	-,11605	,181135	,44778	,182883
S(1,-1)SumOfSqs	,80008	,486961	1,09935	1,215215	3,57510	2,205790
S(1,-1)InvDfMom	,60206	,104785	,55797	,109186	,48011	,086323
S(1,-1)SumAverg	7,96874	,844094	10,76040	,916751	31,45739	4,065758
S(1,-1)SumVarnc	1,42110	,822209	1,83453	1,769548	10,74089	7,454950
S(1,-1)SumEntrp	,62950	,110227	,67102	,117238	,99202	,113209
S(1,-1)Entropy	,98363	,199353	1,07104	,213318	1,43080	,148246
S(1,-1)DifVarnc	,74644	,472039	1,00007	1,087721	1,38679	,618617
S(1,-1)DifEntrp	,48386	,095583	,52445	,118293	,61239	,082350
Area_S(2,0)	87,34000	4,748673	87,60825	5,217272	88,27027	10,713322
S(2,0)AngScMom	,15120	,079731	,12319	,064988	,04949	,019061
S(2,0)Contrast	1,56277	,965430	2,06419	2,263117	4,75475	2,336490
S(2,0)Correlat	,00709	,195061	,05208	,190267	,26723	,227329
S(2,0)SumOfSqs	,79446	,479837	1,11390	1,262600	3,55564	2,110760

Análisis Cuantitativo de Imagen en el Enfisema

S(2,0)InvDfMom	,61580	,097280	,58795	,109752	,42752	,081874
S(2,0)SumAverg	7,97563	,854893	10,76085	,901234	31,46370	4,059265
S(2,0)SumVarnc	1,61506	1,057783	2,39140	2,952938	9,46781	6,794215
S(2,0)SumEntrp	,64837	,121875	,70322	,133384	,96547	,119523
S(2,0)Entropy	,98373	,210782	1,06594	,218046	1,43293	,142634
S(2,0)DifVarnc	,66720	,353385	,82352	,716632	1,77359	,893115
S(2,0)DifEntrp	,46934	,092154	,49533	,104275	,65274	,088461
Area_S(0,2)	87,46000	5,107768	87,60825	5,217272	88,21622	10,642729
S(0,2)AngScMom	,15276	,083196	,12170	,067206	,04921	,019926
S(0,2)Contrast	1,64835	1,035795	2,20556	2,033902	5,16402	3,104882
S(0,2)Correlat	-,02594	,183407	-,03847	,178460	,23268	,226755
S(0,2)SumOfSqs	,80560	,496038	1,10699	1,246637	3,53676	2,128111
S(0,2)InvDfMom	,61545	,099860	,56886	,102330	,43222	,092214
S(0,2)SumAverg	7,96700	,855586	10,76313	,865145	31,46935	4,078234
S(0,2)SumVarnc	1,57405	1,070126	2,22239	3,158710	8,98304	6,100332
S(0,2)SumEntrp	,64253	,118223	,68584	,130017	,96155	,108591
S(0,2)Entropy	,98288	,209730	1,06716	,208140	1,43558	,145479
S(0,2)DifVarnc	,72245	,402688	,88706	,747451	1,98744	1,278306
S(0,2)DifEntrp	,47858	,092550	,50855	,106886	,66523	,099297
Area_S(2,2)	75,22000	4,263019	75,40206	4,510774	75,94595	9,197814
S(2,2)AngScMom	,15139	,079994	,12262	,060229	,04810	,018239
S(2,2)Contrast	1,59739	1,057354	2,22860	2,556208	6,65891	4,184382
S(2,2)Correlat	,00621	,204982	-,01314	,189895	,03976	,274019
S(2,2)SumOfSqs	,81310	,499916	1,11483	1,287003	3,62997	2,183659
S(2,2)InvDfMom	,61151	,101267	,57582	,105942	,38628	,095382
S(2,2)SumAverg	7,97305	,861544	10,75161	,896977	31,45481	4,049870
S(2,2)SumVarnc	1,65503	1,108735	2,23074	2,822327	7,86097	6,090789
S(2,2)SumEntrp	,64664	,125234	,68512	,128027	,92884	,115177
S(2,2)Entropy	,97980	,204978	1,05556	,202967	1,43250	,141893
S(2,2)DifVarnc	,66562	,351381	,88961	,870206	2,39384	1,571471
S(2,2)DifEntrp	,46945	,089527	,50472	,107179	,70102	,101211
Area_S(2,-2)	75,24000	4,374213	75,42268	4,618430	75,94595	9,197814
S(2,-2)AngScMom	,15030	,076067	,12152	,059465	,04869	,019533
S(2,-2)Contrast	1,55338	,974329	2,42765	3,224082	6,71264	4,289520
S(2,-2)Correlat	,03418	,175377	-,04036	,198543	,04194	,269106
S(2,-2)SumOfSqs	,80344	,481082	1,12607	1,318377	3,58095	2,183077
S(2,-2)InvDfMom	,62156	,095776	,56559	,114595	,39554	,100232
S(2,-2)SumAverg	7,96042	,853341	10,76576	,917494	31,44532	4,087020
S(2,-2)SumVarnc	1,66039	1,055735	2,07661	2,143878	7,61114	5,822838
S(2,-2)SumEntrp	,65641	,113983	,68306	,123999	,92181	,103473

Análisis Cuantitativo de Imagen en el Enfisema

S(2,-2)Entropy	,98199	,201471	1,06192	,210367	1,43278	,142287
S(2,-2)DifVarnC	,67649	,375598	,91848	,966241	2,47760	1,681808
S(2,-2)DifEntrp	,46631	,094335	,50882	,116059	,69910	,108076
Area_S(3,0)	69,22000	4,375275	69,50515	4,924691	69,97297	8,755387
S(3,0)AngScMom	,15352	,081062	,12441	,066607	,05059	,018209
S(3,0)Contrast	1,59681	1,054093	2,23300	2,835021	6,82768	3,945205
S(3,0)Correlat	-,00284	,173685	,01369	,209408	-,00270	,265572
S(3,0)SumOfSqs	,79145	,492513	1,10634	1,246841	3,51524	2,018607
S(3,0)InvDfMom	,61831	,102129	,57958	,114124	,38717	,094935
S(3,0)SumAverg	7,96039	,847545	10,76017	,910401	31,50937	4,088055
S(3,0)SumVarnC	1,56897	1,019073	2,19236	2,336085	7,23328	5,098885
S(3,0)SumEntrp	,64097	,116585	,68697	,125281	,90461	,117750
S(3,0)Entropy	,97232	,205982	1,05141	,209887	1,40992	,133269
S(3,0)DifVarnC	,68702	,392653	,84990	,786385	2,47019	1,460599
S(3,0)DifEntrp	,46895	,094576	,49902	,112593	,70656	,102548
Area_S(0,3)	69,40000	4,911335	69,50515	4,924691	69,89189	8,631842
S(0,3)AngScMom	,15405	,078161	,12302	,063064	,05010	,020547
S(0,3)Contrast	1,56216	1,039619	2,25273	3,093811	7,08931	5,000940
S(0,3)Correlat	,01954	,189682	,02511	,195516	,01505	,260379
S(0,3)SumOfSqs	,81171	,519343	1,11127	1,301908	3,56308	2,170878
S(0,3)InvDfMom	,62285	,094688	,58368	,107778	,39645	,091989
S(0,3)SumAverg	7,97352	,857600	10,74883	,888779	31,47592	4,073114
S(0,3)SumVarnC	1,68469	1,143839	2,19237	2,297885	7,16302	4,576539
S(0,3)SumEntrp	,64766	,122884	,69639	,125434	,92284	,113641
S(0,3)Entropy	,96748	,203813	1,05294	,202223	1,41419	,138396
S(0,3)DifVarnC	,68971	,407827	,91455	1,165696	2,69376	2,073066
S(0,3)DifEntrp	,46333	,086807	,49458	,112090	,70098	,114330
Area_S(3,3)	53,04000	3,623492	53,19588	3,836880	53,51351	6,676976
S(3,3)AngScMom	,15236	,070137	,12749	,063034	,05274	,020285
S(3,3)Contrast	1,73956	1,207826	2,41610	3,280183	8,70481	5,916331
S(3,3)Correlat	-,03749	,227161	-,02255	,215042	-,16124	,287681
S(3,3)SumOfSqs	,81682	,495937	1,13718	1,328979	3,79623	2,316267
S(3,3)InvDfMom	,60544	,108772	,57372	,110953	,34935	,096179
S(3,3)SumAverg	8,00202	,890826	10,75760	,845451	31,30396	4,042646
S(3,3)SumVarnC	1,52771	,944443	2,13262	2,195885	6,48009	5,140708
S(3,3)SumEntrp	,63004	,108630	,67263	,122977	,86287	,110976
S(3,3)Entropy	,95981	,192269	1,03318	,191669	1,38003	,122982
S(3,3)DifVarnC	,72929	,486614	,98609	1,354835	2,91595	1,885934
S(3,3)DifEntrp	,46677	,106396	,49894	,121183	,72261	,104663
Area_S(3,-3)	53,08000	3,849911	53,23711	4,056305	53,51351	6,676976

Análisis Cuantitativo de Imagen en el Enfisema

S(3,-3)AngScMom	,15046	,068713	,12254	,055157	,05331	,019185
S(3,-3)Contrast	1,66287	1,037144	2,23588	2,217078	8,79226	6,977047
S(3,-3)Correlat	-,03829	,235534	-,04200	,219817	-,14246	,340914
S(3,-3)SumOfSqs	,79770	,452889	1,10306	1,182096	3,76679	2,478157
S(3,-3)InvDfMom	,60468	,100701	,56421	,096334	,35967	,112826
S(3,-3)SumAverg	7,98137	,884910	10,76860	,894088	31,33209	4,039477
S(3,-3)SumVarnc	1,52792	,964850	2,17634	2,658506	6,27488	5,633962
S(3,-3)SumEntrp	,62836	,109665	,67395	,129098	,86201	,097666
S(3,-3)Entropy	,96371	,184038	1,04042	,186172	1,37290	,124314
S(3,-3)DifVarnc	,69039	,363534	,88819	,854284	2,91864	2,162549
S(3,-3)DifEntrp	,46985	,093914	,49859	,105271	,71032	,114129
Area_S(4,0)	55,00000	3,590110	55,21649	3,984937	55,56757	6,946135
S(4,0)AngScMom	,15624	,087964	,12560	,064581	,05184	,017954
S(4,0)Contrast	1,68135	1,160777	2,38651	3,180763	8,33569	5,544552
S(4,0)Correlat	-,02471	,207675	-,04180	,206262	-,14204	,304377
S(4,0)SumOfSqs	,81034	,515680	1,11494	1,233102	3,62267	2,084887
S(4,0)InvDfMom	,61067	,109630	,56891	,113700	,36129	,110998
S(4,0)SumAverg	7,96437	,854066	10,73960	,906537	31,41931	4,108026
S(4,0)SumVarnc	1,56000	1,051522	2,07325	2,029481	6,15499	4,177773
S(4,0)SumEntrp	,62672	,114674	,66920	,125753	,86638	,105443
S(4,0)Entropy	,96109	,199586	1,03848	,200432	1,38502	,128564
S(4,0)DifVarnc	,70647	,448862	,90053	,877107	2,81920	1,697081
S(4,0)DifEntrp	,46958	,098187	,50454	,115114	,71860	,104330
Area_S(0,4)	55,12000	3,942209	55,21649	3,984937	55,51351	6,863130
S(0,4)AngScMom	,15031	,072164	,12690	,061234	,05274	,020680
S(0,4)Contrast	1,73662	1,029685	2,29333	2,444934	8,35334	6,574212
S(0,4)Correlat	-,06744	,191076	-,06617	,231009	-,06578	,305440
S(0,4)SumOfSqs	,81803	,476684	1,10067	1,291199	3,74584	2,365744
S(0,4)InvDfMom	,60034	,099740	,56297	,113396	,37368	,112510
S(0,4)SumAverg	7,97122	,891884	10,75637	,869659	31,37824	4,011292
S(0,4)SumVarnc	1,53551	1,005468	2,10936	2,955668	6,63003	4,001740
S(0,4)SumEntrp	,62744	,113258	,65872	,125517	,88072	,106846
S(0,4)Entropy	,96853	,191469	1,03322	,192755	1,38030	,141291
S(0,4)DifVarnc	,73549	,401043	,88367	,818650	2,95600	2,231279
S(0,4)DifEntrp	,47572	,092891	,49988	,104337	,71012	,131663
Area_S(4,4)	30,86000	2,984878	30,98969	3,163907	31,08108	4,241855
S(4,4)AngScMom	,16719	,082189	,13669	,058915	,06573	,023667
S(4,4)Contrast	1,67310	1,261170	2,28215	2,426284	10,12725	9,057735
S(4,4)Correlat	-,05209	,253542	-,03730	,315912	-,24998	,342371
S(4,4)SumOfSqs	,79157	,540604	1,13606	1,234211	3,88375	2,659885

Análisis Cuantitativo de Imagen en el Enfisema

S(4,4)InvDfMom	,61202	,109912	,57059	,115176	,32945	,125914
S(4,4)SumAverg	8,01448	,922064	10,76112	,931352	31,14617	4,151627
S(4,4)SumVarnc	1,49319	1,113458	2,26211	2,691420	5,40775	4,148261
S(4,4)SumEntrp	,59156	,117605	,63787	,129886	,78994	,100559
S(4,4)Entropy	,90057	,183788	,97415	,168652	1,25730	,105329
S(4,4)DifVarnc	,71290	,580720	,92494	1,003869	2,90883	2,315582
S(4,4)DifEntrp	,44559	,103851	,48407	,109377	,69120	,111330
Area_S(4,-4)	30,92000	3,332363	31,05155	3,501104	31,08108	4,241855
S(4,-4)AngScMom	,16155	,074489	,13790	,064268	,06784	,024400
S(4,-4)Contrast	1,60946	1,129004	2,13715	2,359396	10,06306	9,141683
S(4,-4)Correlat	-,01749	,280655	-,03596	,295622	-,26157	,365527
S(4,-4)SumOfSqs	,79861	,512120	1,05991	1,150381	3,86185	2,809601
S(4,-4)InvDfMom	,59958	,116675	,57495	,114884	,33345	,134810
S(4,-4)SumAverg	8,00785	,870248	10,74529	,998452	31,22432	4,063370
S(4,-4)SumVarnc	1,58497	1,197313	2,10249	2,389674	5,38435	5,176446
S(4,-4)SumEntrp	,60646	,116308	,63313	,132418	,77925	,095913
S(4,-4)Entropy	,91546	,174162	,97572	,175378	1,24754	,108324
S(4,-4)DifVarnc	,61435	,408326	,83458	,971215	2,86741	2,002720
S(4,-4)DifEntrp	,43608	,098145	,47940	,105052	,69545	,116430
Area_S(5,0)	40,88000	3,232662	41,11340	3,707752	41,32432	5,472492
S(5,0)AngScMom	,16133	,090993	,13211	,068574	,05812	,017361
S(5,0)Contrast	1,70529	1,185745	2,26750	2,921482	9,44987	7,110025
S(5,0)Correlat	-,03785	,239923	-,00310	,249592	-,20549	,355049
S(5,0)SumOfSqs	,81167	,539758	1,07899	1,122813	3,72884	2,241995
S(5,0)InvDfMom	,61059	,118054	,57936	,120245	,33261	,125646
S(5,0)SumAverg	7,96899	,846322	10,75045	,890161	31,32337	4,131575
S(5,0)SumVarnc	1,54141	1,181389	2,04848	1,868626	5,46547	3,620737
S(5,0)SumEntrp	,61320	,112715	,66302	,116300	,82127	,111660
S(5,0)Entropy	,93967	,193788	1,00926	,188179	1,31834	,111626
S(5,0)DifVarnc	,70970	,445852	,87111	,929738	2,88468	1,935957
S(5,0)DifEntrp	,46392	,102186	,48622	,116349	,69386	,115312
Area_S(0,5)	41,06000	3,754647	41,11340	3,707752	41,24324	5,324564
S(0,5)AngScMom	,15656	,070758	,13183	,056786	,05901	,022622
S(0,5)Contrast	1,75031	1,312587	2,25120	3,036140	9,69670	8,186925
S(0,5)Correlat	-,03136	,224922	,01543	,286310	-,14830	,351676
S(0,5)SumOfSqs	,82212	,505819	1,14024	1,380827	3,96106	2,599526
S(0,5)InvDfMom	,60472	,102840	,57840	,122149	,34327	,127000
S(0,5)SumAverg	8,00998	,874909	10,73927	,961658	31,28511	3,964433
S(0,5)SumVarnc	1,53818	,906953	2,30974	2,848965	6,14755	3,949398
S(0,5)SumEntrp	,61996	,101544	,66772	,128371	,84392	,111408

Análisis Cuantitativo de Imagen en el Enfisema

S(0,5)Entropy	,94173	,177971	1,00071	,180439	1,32136	,129911
S(0,5)DifVarnC	,75307	,612693	,86782	1,061269	3,06829	2,492988
S(0,5)DifEntrp	,45727	,102250	,47244	,107641	,69614	,131271
Area_S(5,5)	12,68000	2,347920	12,78351	2,492601	12,70270	2,419837
S(5,5)AngScMom	,21836	,105572	,18515	,074955	,12108	,033580
S(5,5)Contrast	1,87983	2,359451	2,39261	3,292798	11,14392	10,832144
S(5,5)Correlat	-,08492	,372320	-,08394	,424994	-,37746	,394994
S(5,5)SumOfSqs	,81402	,790433	1,07595	1,222759	3,76954	2,933688
S(5,5)InvDfMom	,60181	,160448	,56675	,160859	,32852	,164033
S(5,5)SumAverg	8,08050	1,064154	10,72285	,847878	30,88941	4,360018
S(5,5)SumVarnC	1,37625	1,101969	1,91119	2,612812	3,93423	3,713466
S(5,5)SumEntrp	,49855	,132670	,52955	,125299	,58389	,120686
S(5,5)Entropy	,76213	,169229	,80677	,153419	,96039	,095549
S(5,5)DifVarnC	,65219	,745247	,80202	1,079590	2,85387	2,398156
S(5,5)DifEntrp	,38565	,110151	,39921	,122946	,54798	,117652
Area_S(5,-5)	12,74000	2,691626	12,84536	2,825996	12,70270	2,419837
S(5,-5)AngScMom	,19436	,089465	,18859	,090247	,11638	,035157
S(5,-5)Contrast	1,96100	1,500947	2,26598	2,688664	11,31329	12,631512
S(5,-5)Correlat	-,17618	,377125	-,09498	,407491	-,33603	,418557
S(5,-5)SumOfSqs	,82852	,559961	1,05492	1,370798	3,87379	3,224450
S(5,-5)InvDfMom	,56332	,145099	,56822	,159380	,30574	,169394
S(5,-5)SumAverg	8,02900	,953682	10,74845	1,115951	30,95113	4,190738
S(5,-5)SumVarnC	1,35308	1,192698	1,95370	3,104330	4,18189	3,999512
S(5,-5)SumEntrp	,49064	,124387	,51759	,137092	,60083	,123804
S(5,-5)Entropy	,78556	,149416	,80572	,160292	,97600	,109130
S(5,-5)DifVarnC	,66090	,578682	,79485	1,113376	2,55753	2,826631
S(5,-5)DifEntrp	,40268	,111627	,39563	,128507	,53866	,134342
Horzl_RLNonUni	18,59520	7,360219	20,70229	7,136502	28,50002	7,027765
Horzl_GLevNonU	11,09010	2,073426	10,99048	1,967857	7,62172	1,874541
Horzl_LngREmph	3,97467	2,310242	3,41220	1,783357	2,24456	,584638
Horzl_ShrtREmp	,70313	,090039	,72853	,082161	,80262	,061506
Horzl_Fraction	,62896	,104558	,66055	,096829	,75531	,070025
Vertl_RLNonUni	24,13228	8,409484	27,18346	9,447017	30,13916	6,910821
Vertl_GLevNonU	12,27139	1,917803	11,95810	2,039944	7,75453	1,910709
Vertl_LngREmph	3,17298	1,554434	2,66175	1,456744	2,12438	,455641
Vertl_ShrtREmp	,77154	,086005	,79739	,080931	,81827	,052234
Vertl_Fraction	,69263	,106607	,73363	,101900	,76970	,059510
45dgr_RLNonUni	24,77754	8,236996	28,95746	9,008800	34,92992	8,094187
45dgr_GLevNonU	12,51578	1,962295	12,28423	2,046836	8,15935	1,966540
45dgr_LngREmph	2,84942	1,367949	2,42439	1,200094	1,81439	,419869

Análisis Cuantitativo de Imagen en el Enfisema

45dgr_ShrtREmp	,77975	,078700	,81555	,083658	,85454	,053790
45dgr_Fraction	,71119	,103418	,75637	,102191	,81625	,064204
135dr_RLNonUni	25,06425	8,644588	28,43211	8,856879	34,46013	7,552571
135dr_GLevNonU	12,57193	2,152589	12,14096	2,131461	8,19532	1,996485
135dr_LngREmph	2,81455	1,229691	2,43634	,993753	1,82574	,422030
135dr_ShrtREmp	,78143	,083135	,81301	,076163	,85244	,053182
135dr_Fraction	,71191	,102196	,74972	,093122	,81373	,064222
AreaGr	37,62000	2,187106	37,71134	2,309215	37,97297	4,598907
GrMean	,55959	,233197	,56437	,231125	,72256	,215628
GrVariance	,25764	,069777	,26070	,071606	,35118	,094816
GrSkewness	,20698	1,124470	,21739	1,069064	-,01236	,458607
GrKurtosis	-,40882	3,984532	-,47070	4,019083	-1,08545	,710577
GrNonZeros	,51433	,200669	,52119	,192950	,60596	,150770

4.4.- ANÁLISIS DISCRIMINANTE DE LOS PARÁMETROS DE TEXTURA PARA LAS REGIONES DE INTERÉS

4.4.1.- EVALUACIÓN DE LA IGUALDAD DE COVARIANZAS ENTRE GRUPOS. PRUEBA M de BOX.

La prueba M de Box permite el contraste de igualdad de las matrices de varianzas y covarianzas de los grupos, que es una hipótesis de partida para garantizar la validez del análisis discriminante.

La prueba M de Box para los tres grupos de regiones de interés ha resultado positiva y, por tanto, la condición de homogeneidad de varianzas entre grupos no se cumple ($F= 16,254$, $gl\ 42, 185162,543$ y $p= 0,000 < 0,05$). De este modo, los grupos de regiones de interés para enfisema, normal y fibrosis no poseen la misma variabilidad. A pesar de este hecho, el análisis discriminante se considera una técnica robusta para conseguir resultados útiles a partir de datos en los que no se cumplen estrictamente las condiciones de normalidad y homogeneidad de las varianzas^{145,146}. La condición de homogeneidad entre varianzas

afecta especialmente las pruebas de confirmación de hipótesis sobre diferencias entre grupos. En nuestro caso, la existencia de diferencias entre los grupos no es el objetivo central de la tesis. Para el caso de los tres grupos de regiones de interés estudiados (enfisema, normal, fibrosis) la existencia de diferencias se encuentra respaldada por una gran cantidad de evidencia empírica.

4.4.2.- FUNCIONES DISCRIMINANTES

Del total de 375 casos de regiones correspondientes a enfisema en la muestra, únicamente se han utilizado 100 para el análisis discriminante, que son las que no tienen ninguna variable incompleta en alguno de sus datos. Este hecho se debe a que el programa Mazda no encuentra condiciones para medir todos los parámetros para todas las variables en los tres grupos. En el caso de las regiones con patrón normal, se han empleado finalmente 97 regiones válidas y 74 para fibrosis. De este modo, del conjunto inicial de 950 regiones de interés se han incluido en el análisis multivariante 270.

En la tabla 4.6 se muestran el porcentaje de varianza explicada y el coeficiente de correlación canónica para las funciones discriminantes.

Tabla 4.6 Porcentaje de varianza explicado por las funciones discriminantes.

Función	% de varianza	Correlación canónica
1	99,6	,983
2	0,4	,321

Realizado el análisis discriminante por pasos, se han seleccionado las variables que figuran en la tabla 4.7. En el último paso de selección de variables han quedado 6 variables independientes para configurar el modelo. Las variables presentan un impacto decreciente que minimiza la lambda de Wilks global y también el estadístico F que se encuentra asociado a esta. Las 6 variables obtenidas serán las que se utilicen para la construcción de las funciones discriminantes. El número de funciones será igual al número de grupos menos 1, lo que equivale en nuestro caso a dos funciones discriminantes.

Los coeficientes estandarizados para ambas funciones se recogen en la tabla 4.7.

Tabla 4.7 Coeficientes estandarizados para las funciones discriminantes

	Función	
	1	2
Perc.90%	1,095	,267
S(0,1)Contrast	-,713	,542
S(1,1)Correlat	,110	-,538
S(2,0)Contrast	,381	-,248
S(2,-2)Correlat	-,192	-,482
S(5,-5)InvDfMom	,078	,562
Autovalor	99,6	0,4
%de varianza	0,115	28,482

Los autovalores para las dos funciones (tabla 4.7) muestran una marca desigualdad. La primera función explica el 99,6% de la variabilidad existente en los datos tomográficos, en tanto que la segunda función apenas si explica el 0,4% de esta misma variabilidad. El valor de la correlación canónica para la primera función corresponde a 0,983, lo cual resulta también muy alto respecto al de la segunda función, que corresponde a 0,321.

En la tabla 4.8 puede apreciarse la capacidad de discriminación de las funciones obtenidas. El valor de la lambda de Wilks de las dos funciones juntas y de la función 1 respecto a la

2 muestra que la primera función presenta mayor capacidad de discriminación, mientras la 2 no tiene prácticamente aportación al proceso de discriminación (fig. 4.2).

Tabla 4.8 Contraste de las funciones discriminantes

Funciones	Lambda de Wilks	Chi-cuadrado	gl	Sig.
1	,030	927,198	12	,000
2	,897	28,809	5	,000

En la tabla 4.9 se muestran las coordenadas de cada grupo en los ejes correspondientes a la primera y segunda función.

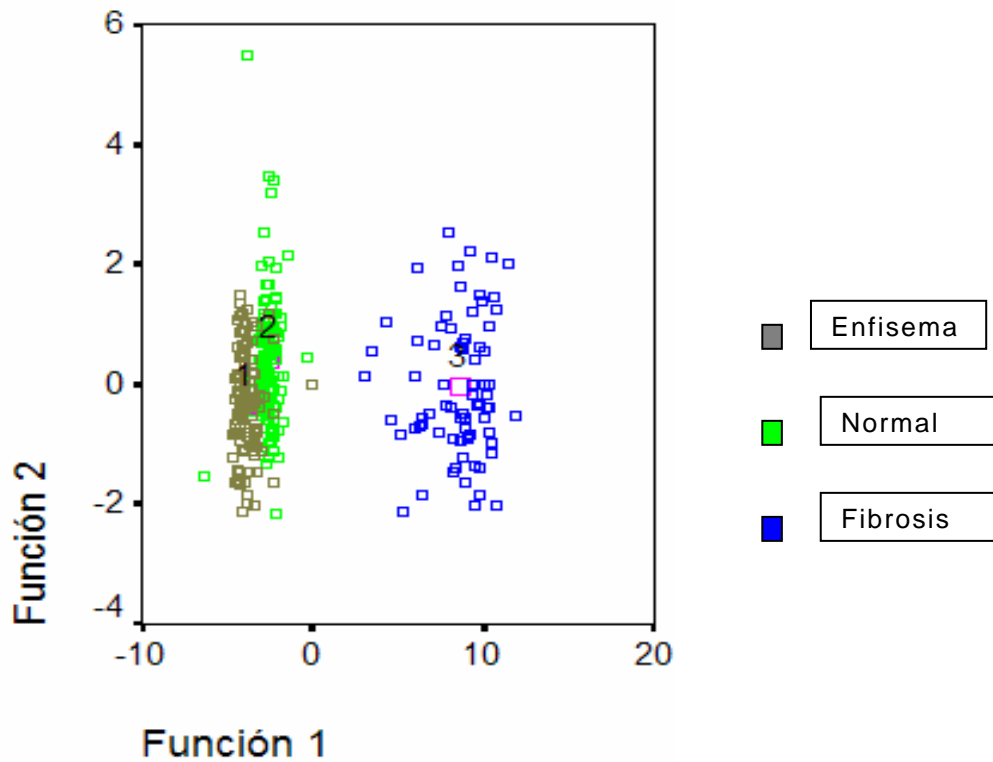
Tabla 4.9 Puntuaciones discriminantes para los centroides de grupo

Región de interés	Función	
	1	2
Enfisema	-3,880	-,365
Normal	-2,569	,420
Fibrosis	8,611	-5,783E-02

Las medias de cada grupo en cada función corresponden a los centroides y sus valores son los que aparecen en la tabla anterior. Estos valores determinan la separación para los tres grupos de ROIs que estamos considerando. En este sentido, la primera función discriminante muestra mayor capacidad para distinguir las regiones de fibrosis, respecto del enfisema y de las regiones normales. La función 2 no presenta prácticamente ningún poder de separación entre grupos.

En la figura 4.2 se ilustra la localización y separación de los centroides de grupo y la dispersión de todos los casos empleados en el análisis en el plano del espacio discriminante. Como resultado podemos decir que en la función discriminante 1 no existe solapamiento de las regiones de interés. Apenas si se aprecian casos atípicos referidos a los grupos de enfisema y de región normal y ningún caso atípico respecto al grupo de fibrosis.

Fig. 4.2 Diagrama de dispersión para las funciones discriminantes



Los grupos normal y enfisema presentan un grado mayor de compactación mientras el de fibrosis aparece con mayor dispersión, lo que se traduce en una mayor variabilidad intraclase.

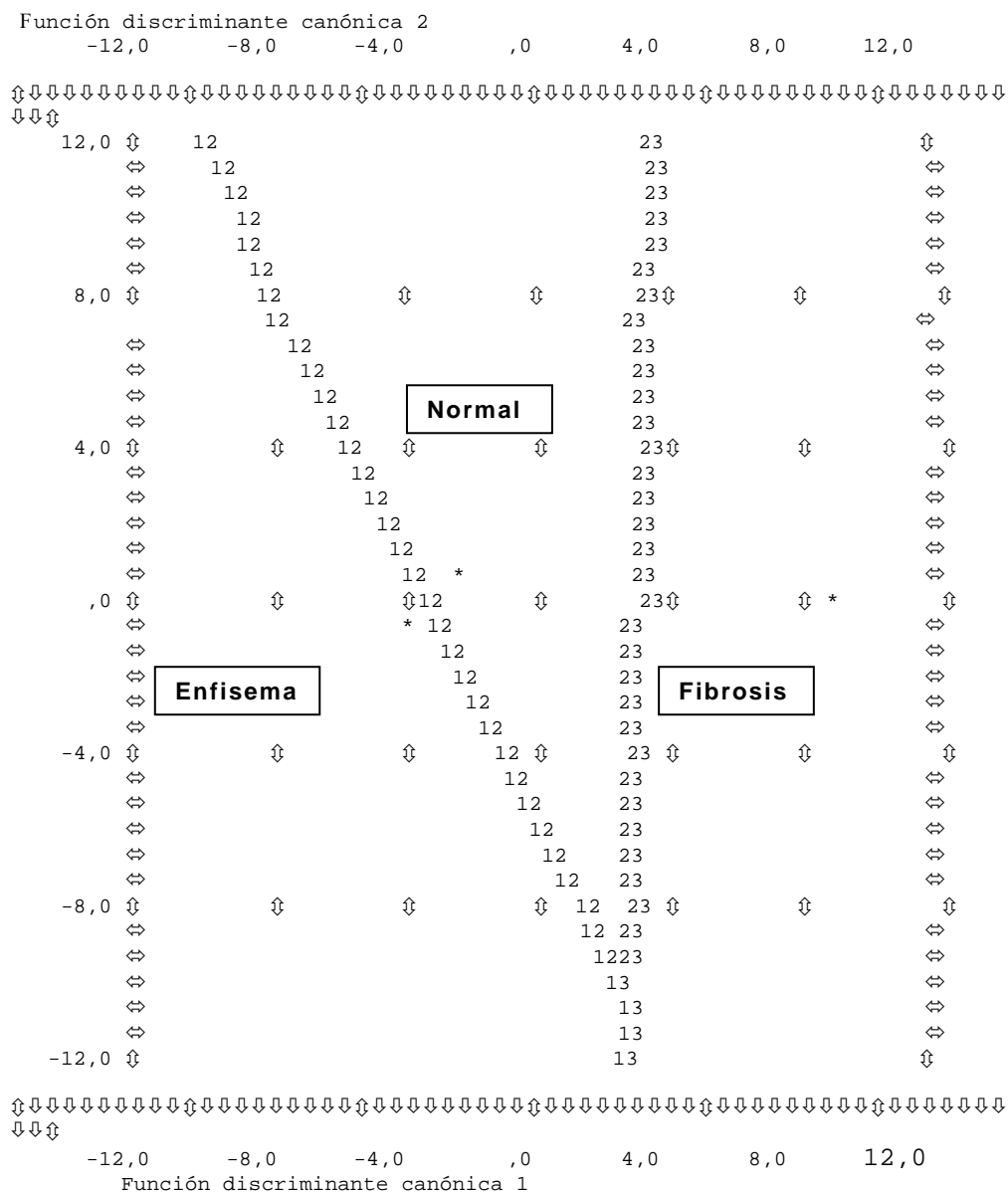
4.4.3.- CLASIFICACIÓN DE LAS REGIONES DE INTERÉS Y VALIDACIÓN DEL MODELO

El resultado de la clasificación para los tres grupos de regiones de interés puede apreciarse en el mapa territorial definido por las dos funciones de clasificación, tal como lo muestra la figura 4.3.

La posición de los centroides aparece marcada con asteriscos. Se aprecia que los centroides se dispersan de manera más importante en sentido horizontal que en el vertical, por la superioridad discriminadora de la primera función respecto a la segunda. Las probabilidades *a priori* se han seleccionado concediendo la misma importancia a los tres grupos con independencia del tamaño de estos.

La figura 4.3 muestra el espacio que corresponde a cada uno de los grupos en el plano definido por las dos funciones discriminantes. Las líneas de las funciones delimitan el espacio de probabilidad máxima de clasificación para cada caso (ROI) en el grupo correspondiente. Las ROIs con puntuaciones altas en la primera función discriminante serán clasificadas como fibrosis, mientras que las ROIs con puntuaciones próximas a cero o negativas serán clasificadas como enfisema o normal.

Figura 4.3 Mapa territorial de funciones de clasificación.



En la tabla 4.10 aparecen los coeficientes de Fisher, los que se emplean exclusivamente para la clasificación. Estas funciones se basan en combinaciones lineales de las variables seleccionadas y permiten minimizar la variabilidad intragrupo y maximizar las diferencias intergrupo¹⁴⁶.

Tabla 4.10 Coeficientes de las funciones de clasificación de Fisher.

	Region de interés		
	Enfisema	Normal	Fibrosis
Perc.90%	7,423E-02	9,600E-02	,256
S(0,1)Contrast	-,425	-,627	-3,886
S(1,1)Correlat	-2,113	-3,500	3,913
S(2,0)Contrast	1,043	1,202	3,488
S(2,-2)Correlat	-6,423	-9,385	-18,388
S(5,-5)InvDfMom	37,208	40,667	44,486
(Constante)	-22,740	-32,067	-154,146

En la Tabla 4.11 se presentan los resultados de la clasificación para los tres grupos de ROIs. Puede apreciarse que los porcentajes son altos y relativamente semejantes, alcanzando una clasificación correcta para enfisema del 93% y 100% para fibrosis.

Tabla 4.11 Resultados de la clasificación de ROIs.

		Enfisema	Normal	Fibrosis
Recuento	Enfisema	111	8	0
	Normal	10	111	0
	Fibrosis	0	0	74
%	Enfisema	93,3	6,7	,0
	Normal	8,3	91,7	10
	Fibrosis	,0	10	100

La validación de los resultados obtenidos en el conjunto original se ha realizado mediante validación cruzada o estimación con subconjuntos múltiples ("leave one out"). Para cada elemento se estiman las funciones discriminantes, excluyéndolo del análisis y después se realiza la predicción para el mismo, es decir, tratando cada elemento como si fuese un sujeto nuevo para el que hay que predecir el grupo de pertenencia. Los resultados son presentados en la tabla 4.12.

Tabla 4.12 Resultado del procedimiento de validación.

	Textura	Grupo de pertenencia pronosticado			
		Enfisema	Normal	Fibrosis	Total
Validación cruzada	Enfisema	109	10	0	119
Recuento	Normal	12	109	0	121
	Fibrosis	0	0	74	74
	%	Enfisema	91,6	8,4	,0
	Normal	9,9	90,1	,0	100,0
	Fibrosis	,0	,0	100,0	100,0

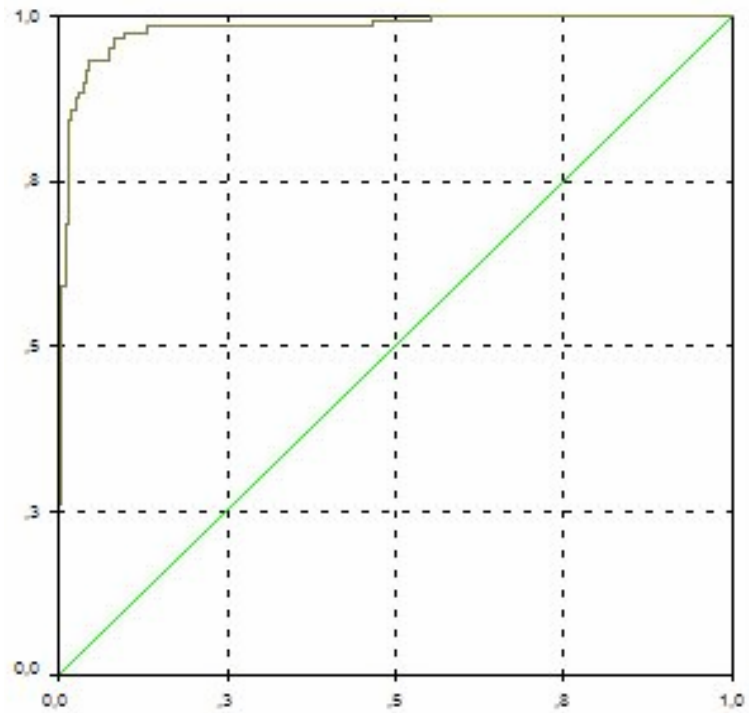
Los resultados del procedimiento de validación dan un porcentaje del 91,6% para enfisema y, para los grupo normal y fibrosis, del 90,1% y del 100%, respectivamente. El resultado de la validación para los tres grupos alcanza el 93%. Los porcentajes alcanzados son altos y congruentes con los resultados obtenidos en la clasificación original (tabla 4.11), apoyando la robustez del modelo.

4.4.4.- CURVA ROC PARA EL MODELO PROPUESTO

En la figura 4.4 se aprecia la curva ROC para los grupos de regiones de interés con enfisema y normal. El parámetro contrastado corresponde al valor de la primera función discriminante. El área bajo la curva es de 0,979, con un error típico del 0,008. La significación asintótica es del 0,000 y los límites del intervalo de confianza del 95% corresponden a 0,963 y 0,994. En términos de fiabilidad del modelo, el área bajo la curva señala un método con alta precisión. Los intervalos de confianza no incluyen el valor 0,5, lo cual se asume como criterio¹⁴⁸ para evaluar positivamente la capacidad del modelo para discriminar entre ROIs con enfisema y normales. El punto de corte, que representa el punto óptimo de asignación de casos a grupos, corresponde a un valor de la función discriminante de 1,211, que ofrece una sensibilidad del 94,2% y un valor de especificidad del 92,3%.

Figura 4.4 Curva ROC para la primera función discriminante entre ROIs con enfisema y ROIs normales

sensibilidad

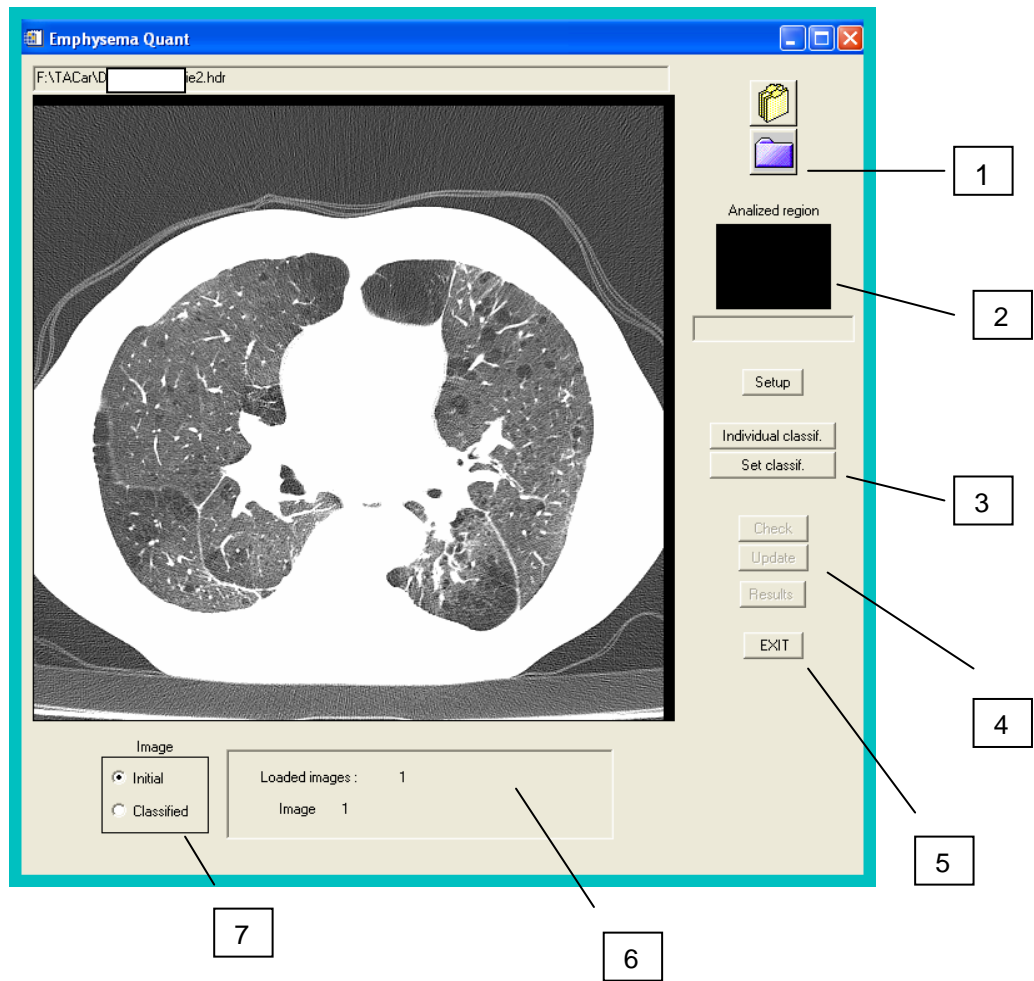


1 - especificidad

4.5.- RESULTADO DE LA IMPLEMENTACIÓN

En la figura 4.5 se muestra la interfaz desarrollada para que el usuario pueda realizar de manera interactiva el proceso de clasificación. Una vez cargadas las imágenes de trabajo, el programa realiza la clasificación automática de las mismas mediante el cálculo de los parámetros de textura que conforman nuestro modelo para la cuantificación del enfisema. En las figuras 4.6 y 4.7 se muestra el proceso de análisis empleando el instrumento de cuantificación.

Figura 4.5 Herramienta para la cuantificación automática del enfisema.



1. Carga de imagen 2D/3D
2. Ventana de control en tiempo real
3. Inicio del proceso de análisis
4. Corrección/cambio de resultados
5. Resultados
6. Información sobre la imagen

7. Selección de imagen

Figura 4.6 Inicio del proceso de análisis y cuantificación mediante recorrido de ventana de 9x9 píxeles. La figura capta el inicio del desplazamiento de la ventana de derecha a izquierda en todo el campo pulmonar.

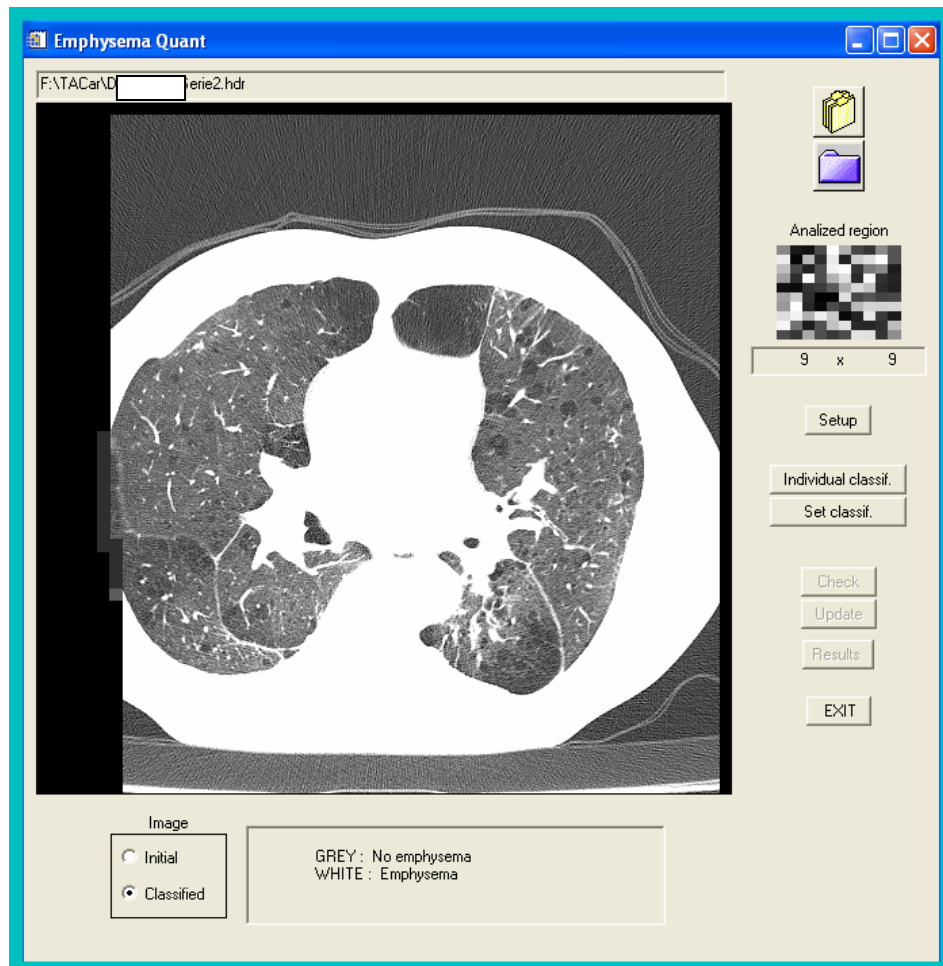
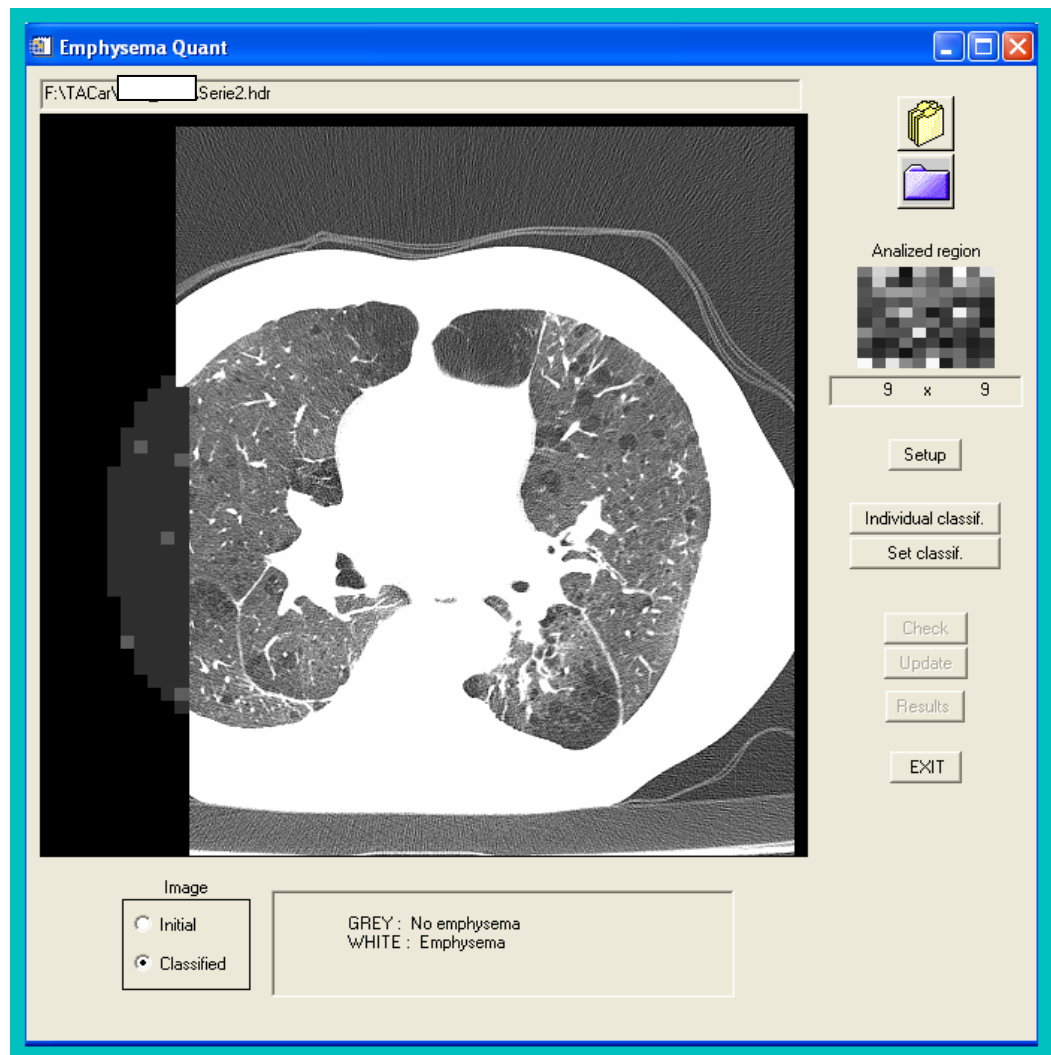


Figura 4.7 Proceso de análisis. Las regiones analizadas se clasifican en dos clases, según exista o no enfisema.



5.- DISCUSIÓN

Los resultados del análisis discriminante en la selección y clasificación de variables de textura nos han permitido encontrar un conjunto consistente de parámetros útiles para caracterizar y cuantificar el enfisema en la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR).

5.1.- DISCUSIÓN RESPECTO A LOS RESULTADOS

El criterio primario de selección de la muestra ha sido el diagnóstico tomográfico de enfisema, con independencia de los valores en las pruebas funcionales. Este hecho se ajustó al objetivo principal del trabajo, que fue el de obtener parámetros de textura descriptores de la imagen.

El resultado promedio de la espirometría (FEV_1 , FVC, FEV_1/FVC) y la prueba de difusión en el grupo seleccionado con enfisema y el grupo sin enfisema muestra claras diferencias (tablas 4.1 y 4.2). Estas diferencias se reflejan en los valores de obstrucción leve para el grupo con enfisema ($FEV_1/FVC = 62,6\%$). En el grupo sin enfisema los valores de la relación FEV_1/FVC muestran un ligero aumento (82,7%), con tendencia al patrón

restrictivo. La capacidad de difusión se encuentra prácticamente en el límite inferior de la normalidad para el grupo con enfisema (79,8%), mientras que el grupo sin enfisema presenta un valor medio cercano al límite superior de normalidad (95%). En lo referente al grupo con enfisema, se trató de pacientes clínicamente estabilizados al momento de realizar tanto la segunda tomografía como la valoración funcional. Todos los pacientes habían sufrido al menos una hospitalización previa al estudio y presentaron, en promedio, un grado leve de obstrucción al flujo aéreo.

En lo que respecta a las características funcionales, la muestra de nuestro estudio difiere en los valores de gravedad con la muestra referida en el estudio de Uppaluri¹⁰⁷⁻¹⁰⁹. En este caso, el valor medio de la obstrucción al flujo respiratorio era más alto que el de nuestro estudio ($0,3 \pm 0,1$) con valores de la prueba de difusión más bajos ($45,8 \pm 12,6$). Este hecho se explicaría en términos de los criterios de selección de la muestra, que el estudio de Uppaluri et al¹⁰⁹ se ha centrado en pacientes seleccionados para cirugía de reducción de volumen. Por tanto, nuestro estudio ha abarcado un espectro de gravedad más amplio. Debe mencionarse que el estudio de Uppaluri et al¹⁰⁹ se refiere a la validación de un método que incluye análisis de textura en combinación con otras técnicas, pero en el no se describió en detalle la muestra la que

fueron obtenidas las imágenes que permitieron elaborar el modelo^{107,108}.

En los restantes dos trabajos que exploran la posibilidad del análisis de textura para la evaluación del enfisema^{112,113}, tampoco se refieren las condiciones funcionales de la muestra en que fueron obtenidas las imágenes tomográficas.

Resulta de indudable valor conocer el estado funcional de los pacientes en los que se obtienen imágenes sometidas a procesos de cuantificación para enfisema. Los estudios de función respiratoria permiten, en todo caso, establecer niveles de comparación entre los diferentes estudios que abordan el problema de la cuantificación. Un hecho esencial es la detección del enfisema en fases precoces, precisamente cuando las pruebas de función respiratoria no son lo suficientemente sensibles¹⁴⁹. Por ello resulta importante conocer si ha tenido lugar la inclusión de imágenes de enfisema en estas etapas tempranas en el diseño de los métodos de cuantificación de la enfermedad.

El espectro de gravedad, en términos morfológicos, queda señalado en la muestra de nuestro estudio mediante una cuantificación inicial por el método estándar de máscara de densidad¹⁵³⁻¹⁵⁶ (tabla 4.1). Asumiendo el umbral de -960 UH como indicador de las regiones más gravemente afectadas por

enfisema¹²⁸, el porcentaje pulmonar gravemente afectado estaría en la muestra en el orden del 15% en cada pulmón. El porcentaje general de enfisema que corresponde al umbral de -910 UH, lo que Becker denomina "índice de enfisema"¹⁵⁷, dió proporciones semejantes en ambos pulmones: 41% de tejido afectado en el pulmón izquierdo y 40% para el derecho (tabla 4.11). Estos valores corresponden a niveles de gravedad inferiores a los de diferentes series, para cirugía de reducción de volumen, en las que suelen realizarse los estudios de cuantificación mediante máscara de densidad¹⁵³⁻¹⁵⁸. En las series quirúrgicas para cirugía de volumen, los valores de gravedad funcional son muy importantes y habitualmente se considera un único patrón de enfisema, lo que tiene un efecto limitante en relación a la amplísima expresión radiológica del enfisema, especialmente en las fases tempranas e intermedias.

En relación con el patrón tomográfico, debemos mencionar que en los tres estudios que exploran la posibilidad del análisis de textura en el enfisema (Delorme et al¹¹², Chabat et al¹¹³, Sluimer et al¹⁵⁹) las imágenes comprenden: 1. patrones propios de enfermedad obstructiva (enfisema, bronquiolitis obstructiva). 2. patrones de neumonitis intersticial usual y

enfisema. 3. opacidades lineales, nodulares, reticulonodulares y enfisema.

En relación con el tamaño de las regiones de interés, se ha optado en nuestro trabajo por áreas con un diámetro suficiente para contener un área de imagen necesaria para proporcionar información relevante de texturas y que pudieran ser, al mismo tiempo, suficientes para seleccionar regiones con enfisema incipientes y no confluentes. Estas regiones de interés se han localizado en las áreas afectadas, sin incluir parénquima pulmonar circundante. La elección de un tamaño de ROI determina aspectos de sensibilidad y de especificidad de los parámetros que se obtengan. En una región de interés muy grande aumenta la probabilidad de encontrar un número mayor de parámetros de textura. En este caso, sin embargo, la especificidad disminuye en relación con el fenómeno que se intenta determinar. En una ROI muy pequeña la especificidad aumenta, pero la diversidad de parámetros de textura disminuye de forma considerable y, en consecuencia, la sensibilidad se afecta directamente.

En el trabajo de Delorme et al¹¹² (Cancer Research Center, Heidelberg) se emplearon regiones de interés de 5x5 píxeles. En el estudio de Chabat et al¹¹³ (Brompton Hospital, Londres), se optó por regiones de interés de 21 píxeles de

diámetro. En el reciente trabajo de Sluimer et al¹⁵⁹ (University Medical Center, Utrecht), se seleccionaron ROIs con un diámetro de 80 píxeles. En nuestro trabajo hemos empleado regiones de interés circulares de 9 píxeles de diámetro con las que pudieron seleccionarse lesiones de enfisema, especialmente de tipo centrolobulillar incipiente, y pequeñas lesiones paraseptales. Este tipo de ROI se seleccionó después de evaluar otros tamaños, ofreciendo una resolución adecuada para obtener elementos suficientes para el análisis de textura y focalizar la lesión.

En relación a los parámetros de textura obtenidos en las regiones de interés (tabla 4.7), se trata de 6 características discriminantes, de las que un único parámetro pertenece a los estadísticos de primer orden (basados en el histograma de los niveles de gris de la imagen) y que corresponde al percentil 90. Los restantes parámetros corresponden a la matriz de coocurrencia. Nuestro conjunto de parámetros óptimos difiere completamente del referido por el grupo de Delorme, que obtuvo parámetros de la matriz *run-length* y estadísticos de primer orden y, en cambio, ninguno de la matriz de coocurrencia. El trabajo de Delorme et al¹¹² mostró, además, resultados muy pobres para la determinación del enfisema, aunque sus porcentajes de seguridad fueron mejores para las áreas de pulmón afectadas por fibrosis y presencia de

lesiones con aspecto vidirio deslustrado, es decir, para regiones con valores superiores a -700 UH.

La diferencia con nuestros resultados puede explicarse por el reducido tamaño de las regiones de interés adoptado por Delorme et al¹¹² con mínima probabilidad de encontrar descriptores de textura de la matriz de coocurrencia para enfisema. El conjunto de parámetros hallados en nuestro trabajo sería sugestivo de potenciales limitaciones en el dominio de la microtextura para la evaluación de las regiones del pulmón con valores inferiores a -700 UH. Este hecho aumenta la fiabilidad de nuestro modelo para la cuantificación del enfisema, tal como se discutirá en este mismo capítulo.

Resulta necesario considerar el número de características que se intenta clasificar en los diversos estudios relacionados con la evaluación cuantitativa del enfisema. En los estudios ya referidos en esta discusión (trabajos de Delorme et al¹¹², Chabat et al¹¹³ y Sluimer et al¹⁵⁹), la cantidad de características resulta considerable (hasta 13 características), que corresponden a modelos para el reconocimiento automático de diferentes patrones tomográficos¹⁶⁰. El problema de la cuantificación del enfisema no es un objetivo central en los trabajos mencionados. El reconocimiento del enfisema se aborda

como un caso particular de un proceso muy amplio y con un elevado nivel de complejidad debido al número de clases que se incluyen.

En nuestro trabajo, las características discriminantes se centran en el enfisema. No se abordan problemas de diagnóstico o diagnóstico diferencial a partir de los parámetros discriminantes y se da prioridad al problema de cálculo de las áreas de pulmón destruidas por la enfermedad. Esta diferencia permite obtener un grupo de parámetros consistente, reducido y estructurado en la matriz de coocurrencia. Adicionalmente, nuestra aproximación facilita el proceso de implementación de la cuantificación automática.

En nuestro trabajo se han obtenido funciones discriminantes capaces de separar adecuadamente las regiones de interés en el espacio de características. Las regiones de interés con enfisema, normal y fibrosis forman nubes de puntos separados en regiones mediante las funciones discriminantes (figura 4.2 y figura 4.3). La ausencia de solapamiento en las nubes de puntos permite concluir que los resultados de clasificación son adecuados, lo cual puede corroborarse mediante procedimientos estadísticos, que serán discutido posteriormente. Es claro que en aquellos casos en los que las funciones discriminantes conducen a errores de

clasificación las nubes de puntos aparecen sin una separación adecuada en el espacio de características.

Nuestros resultados, por consiguiente, nos aseguran la posibilidad de emplear un clasificador basado en funciones lineales de Fisher.

Existe abundante investigación en relación con la aplicación de clasificadores estadísticos referidos al análisis de textura en imagen médica. En el caso concreto del enfisema y de diferentes patrones patológicos en el parénquima pulmonar^{159,160,161}, también existen algunos estudios de evaluación. El clasificador de distancia euclídea se ha empleado en el trabajo de Chabat et al¹¹³ y otros modelos más complejos (clasificador k NN o de k vecinos cercanos y vector de características) han sido objeto de evaluación en el trabajo de Sluimer et al¹⁵⁹ et al. No existen ventajas relativas respecto al uso de un determinado clasificador y la decisión de emplear un modelo dependerá, entre otros factores, de la estructura de los datos y de la información disponible.

El resultado general de clasificación en nuestro estudio alcanzó el 91,6% de acierto para las ROIs con enfisema (tabla 4.11 y tabla 4.12). El resultado de casos clasificados

erróneamente en el grupo normal fue semejante al de regiones de enfisema clasificadas como normal (8,4% y 9,9% respectivamente). Estos resultados corresponden a una elevada capacidad de discriminación para el modelo propuesto, correspondiéndose con un valor predictivo positivo del 91%. Los resultados que se han comunicado en diferentes estudios presentan porcentajes de clasificación inferiores a los nuestros. En el caso del trabajo de Uppaluri et al¹⁰⁷, los resultados no son comparables a los nuestros, puesto que la clasificación se refiere a segmentos pulmonares completos y no a regiones de interés. En los trabajos ya referidos de Chabat et al¹¹³, Delorme et¹¹² al y Sluimer et al¹⁵⁹ los resultados para la detección del enfisema son variables, correspondiendo al primero los mejores valores. Estos autores refieren una sensibilidad del 73,6% y una especificidad del 91,2%. El valor predictivo positivo para el enfisema panlobulillar es del 75,9% y para el enfisema centrolobulillar del 71,2%. A pesar de que estos valores son inferiores a los nuestros, existe una dificultad para establecer comparaciones válidas, debido a que los valores están referidos a la capacidad del análisis de textura para establecer diferencias diagnósticas entre los dos principales tipos de enfisema.

En el caso del trabajo de Delorme et al¹¹² los resultados son también muy inferiores a los referidos en nuestro estudio. Estos autores comunican un valor predictivo positivo del 42,1% . La seguridad general referida para la detección de áreas con enfisema corresponde a valores entre el 16,2% y el 53,7%. De nuevo el objetivo del trabajo ha sido la distinción diagnóstica, en este caso de patrones tomográficos de neumonitis intersticial usual, en total de 6 clases, incluyendo el enfisema.

Resulta de interés mencionar los resultados comunicados por Friman et al¹⁶² et al, quienes empleando redes neuronales y un clasificador discriminante lineal consiguieron en el mejor resultado, un 89,4% de clasificación correcta para regiones con enfisema. Este resultado mejora los anteriores, pero se mantiene por debajo de los nuestros.

En el trabajo ya referido de Sluimer et al¹⁵⁹ los resultados relativos a enfisema aparecen englobados junto con los de otros tres patrones radiológicos. Asumiendo que los datos generales sean, en el mejor de los casos, representativos para las ROIs de enfisema, la clasificación da un área bajo la curva, en un gráfico ROC de tipo paramétrico, de $0,862 \pm 0,025$. En nuestro caso el área bajo la curva alcanza 0,979 (fig.4.4), correspondiente a una curva ROC no paramétrica. El valor de

nuestro modelo se correspondería con lo que Swets¹⁶³ clasifica como métodos con exactitud alta, es decir, aquellos con áreas bajo la curva mayores 0,9. En relación con el punto de corte óptimo, en nuestro caso tendría interés para ubicar el punto de la función discriminante con el cual se consigue la mayor semejanza entre sensibilidad y especificidad (fig.4.4.). El punto de corte con la diagonal equivale en nuestro gráfico ROC a una sensibilidad de 0,942 y un valor de 1-especificidad igual a 0,077. Estos valores equivalen a una alta especificidad y sensibilidad y, por tanto, a un punto óptimo de maximización de la capacidad discriminante.

5.2.-DISCUSIÓN SOBRE EL MÉTODO

La pregunta inicial del trabajo, en torno a la posibilidad de realizar una descripción y reconocimiento de la lesión pulmonar por enfisema, mediante análisis de textura en la TCAR, creemos que se ha respondido positivamente. Este hecho no era del todo claro en la literatura científica existente hasta ahora, al menos no en el sentido del empleo del análisis de textura en la forma de matriz de coocurrencia o estadísticos de segundo orden. Desde 1997 el grupo de Reinhardt, Hoffman, Sonka, Uppaluri et al (Iowa University) demostró que existían vías alternativas para la

evaluación de los patrones tomográficos del enfisema y de algunas enfermedades intersticiales del pulmón, mediante técnicas de análisis de imagen. En realidad, la propuesta del grupo de Iowa consistió en el empleo de un amplio grupo de técnicas disponibles hasta la fecha para el análisis de textura en una combinación no totalmente clara. En una propuesta de esta amplitud no resulta fácil comprender el aporte que cada método de análisis puede tener frente a los problemas que plantea la complejidad estructural y funcional del pulmón.

La necesidad de explorar nuevos métodos de análisis reside en la limitación que presentan las técnicas basadas en el análisis del histograma de la imagen tomográfica para la detección de las formas leves del enfisema¹⁶⁰. El refinamiento de las técnicas objetivas de cuantificación del enfisema sustentaría lo que Müller describe como "evaluar de forma general y local los cambios y progresión de la destrucción pulmonar y, a la vez, valorar el impacto del tratamiento médico y quirúrgico"¹⁰¹. En este sentido, el problema abordado en nuestro trabajo ha tenido la condición restrictiva de buscar un método consistente para la cuantificación de la enfermedad y no un procedimiento automatizado de diagnóstico diferencial.

El siguiente paso ha sido definir las variables de textura correspondientes a la imagen del enfisema. Los estadísticos de segundo orden pueden diferenciar imágenes que presentan histogramas iguales en los estadísticos de primer orden, precisamente por considerar el posicionamiento relativo de los píxeles en la imagen y no únicamente los valores absolutos de intensidad.

Debe mencionarse que otras propuestas de solución de las limitaciones ya referidas para la cuantificación del enfisema son, como afirma Friman et al¹⁶², "extensiones elaboradas del método de máscara de densidad". Este sería el caso del trabajo de Blechschmidt et al⁷⁶, en el cual, previamente a la umbralización, se realiza una clasificación de las áreas de enfisema con un tamaño mínimo para su cuantificación. De esta forma se obviaría la imagen frecuente de numerosas áreas de apenas algunos píxeles de extensión y que no tienen una interpretación desde el punto de vista de la patología pulmonar.

Una experiencia habitual en el empleo del método de máscara de densidad es la presencia de un número variable de áreas de atenuación de -910 UH, que resultan indetectables radiológicamente como áreas de enfisema. Estas áreas de apenas 1 a 3 píxeles, aisladas entre sí, no llegan a conformar un patrón

radiológico distinguible. Gevenois et al¹⁶⁴ ha establecido hasta un 7% de áreas de -950 UH en sujetos normales, pero este valor puede ser mayor a medida que aumenta la edad. Otros autores⁷⁶ han fijado el porcentaje de estas áreas hasta en 10%. Este sesgo constituye una limitación del método. En nuestra opinión el problema podría resolverse mediante el análisis de textura empleando los parámetros de la matriz de coocurrencia. Esta afirmación se apoya en los resultados de Delorme et al¹¹², que demuestran que la matriz de coocurrencia no permite detectar texturas en la imagen del enfisema con una resolución de, al menos, 5×5 píxeles. Por tanto, esta insensibilidad de la matriz de coocurrencia para detectar microtexturas sería una de sus mayores ventajas para la cuantificación del enfisema. De ser así, el modelo que proponemos no requeriría una preclasificación por tamaños de bulla como lo propone Blechschmidt et al⁷⁶ y permitiría resolver el problema planteado por las pequeñas áreas de -910 UH sin significado patológico claro.

5.3.- LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Expondremos los principales factores que pudieran tener algún efecto limitante respecto a la validez de nuestros resultados.

5.3.1.- Potenciales sesgos estadísticos

En relación con la evaluación de los supuestos paramétricos de normalidad y homocedasticidad, los resultados señalan una desigualdad en las matrices de covarianza para la distribución de variables en los tres grupos de regiones de interés. Este hecho, sin embargo, debe ser matizado debido a que, con muestras relativamente grandes, pequeñas diferencias entre las varianzas pueden llegar a ser muy significativas. Otro aspecto a considerar es el hecho de que la prueba de Box resulta muy sensible ante la violación del supuesto de normalidad. En este sentido, una ligera desviación respecto a este supuesto conduce a considerar desiguales las matrices de covarianza.

No puede desconocerse el hecho de que la desigualdad de las matrices de covarianza puede tener una influencia en los resultados de clasificación cuando se emplean técnicas multivariantes. Sin embargo, el problema no consiste

tanto en conocer si se cumplen o no las condiciones paramétricas, sino más bien en determinar los efectos que pueda tener el incumplimiento de estas condiciones sobre los resultados¹⁴⁵. A pesar de que no existe una solución teórica al problema, desde el punto de vista de la aplicación práctica, especialmente en las series provenientes de observaciones experimentales, las técnicas multivariantes presentan un desempeño suficientemente robusto como para producir resultados válidos, aun cuando las condiciones de normalidad y homogeneidad de las varianzas no se cumplen estrictamente.

Otro punto a considerar es el relativo a los sesgos de selección muestral. Hemos descrito los criterios de inclusión y exclusión e, igualmente, los aspectos funcionales de la muestra, los cuales determinarían la generalización de resultados para el enfisema en estadio IIA, según la reciente clasificación GOLD¹⁶⁵. Los estadios I y III no están incluidos en la muestra. Desde el punto de vista morfológico no hubo ningún caso de enfisema panacinar que, como se sabe, es la forma menos frecuente de la enfermedad. En el trabajo referido de Chabat et al¹¹³ (Brompton Hospital), se incluyeron en la muestra pacientes con enfisema panlobulillar. Los resultados para el enfisema panlobulillar no difirieron en forma importante de los relativos al grupo con

enfisema centrilobulillar (valor predictivo positivo del 71,2%, para el centrilobulillar, y del 75,9% para el panlobulillar), sugiriéndose además que mediante el empleo de análisis de textura podría establecerse la distinción entre ambas formas de enfisema. Esta conclusión requerirá, no obstante, de una investigación más profunda. En los trabajos de Sluimer et al¹⁵⁹, Delorme et al¹¹² y Uppaluri et al¹⁰⁷ no hay referencias a la inclusión de enfisema panlobulillar para la obtención de los grupos de ROIS. Este hecho también limitaría la extensión de sus conclusiones para esta forma de la enfermedad.

5.3.2.- Limitación potencial respecto al procesamiento previo al análisis de texturas

Las características de textura se han sido obtenidas a partir de las TCAR, sin empleo de ningún tratamiento de corrección previo. Un efecto que se ha descrito corresponde al llamado gradiente hemodinámico, debido a la posición en que se realiza la tomografía, y que producirá un aumento de líquido en la porción posterior de la imagen pulmonar. En consecuencia, habrá un aumento de la densidad en sentido anteroposterior. No se ha valorado en qué medida este cambio de gradiente puede tener influencia sobre los parámetros de textura, especialmente en un

pulmón con un tejido destruido por el enfisema, en el que ya existen serias alteraciones de los valores medios de densidad. El otro punto a considerar sería el de si, al realizar la corrección para el gradiente hemodinámico, no se estaría introduciendo algún cambio en los valores de las áreas de hipoatenuación que se intentan cuantificar.

Debemos mencionar que en ninguna de las publicaciones en la que se aborda el análisis de textura en el enfisema pulmonar se considera cualquier procedimiento de corrección para el gradiente.

5.4.- LÍNEAS FUTURAS DE TRABAJO

En el desarrollo del trabajo se han generado propuestas que pueden contribuir al ajuste, el perfeccionamiento y la extensión del método. Las líneas básicas serían las siguientes:

- Validación clínica prospectiva del método, incluyendo población con enfisema en fases tempranas, fumadores asintomáticos, o EPOC leve.
- Aplicación del método de cuantificación por textura a un modelo experimental de enfisema en

diferentes fases de desarrollo de la enfermedad. La evaluación mediante técnicas de morfometría permitirá tener un contraste objetivo en la comparación con otras técnicas, como la máscara de densidad.

- Evaluación del método en relación a la distinción del enfisema frente a otras enfermedades obstructivas del pulmón.

6.- CONCLUSIONES

Esta tesis ha abordado el problema de la cuantificación del enfisema en la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR), intentando superar el concepto de un parámetro único para describir la imagen del enfisema. A partir de nuestros resultados podemos extraer las siguientes conclusiones:

Primera. Se ha demostrado que pueden distinguirse en la TCAR las áreas pulmonares afectadas por enfisema o por fibrosis y las zonas sin alteración patológica, mediante el empleo de seis descriptores de textura, pertenecientes a la matriz de coocurrencia, de modo fiable, consistente y con mayor capacidad discriminante que los referidos en la literatura. El valor predictivo positivo corresponde a un 91%. La exactitud global del modelo alcanza un 94,2%.

Segunda. Se ha obtenido una función discriminante con elevada capacidad de clasificación, mejorando el rendimiento descrito en la literatura para separar regiones con enfisema de regiones con fibrosis o normales. El porcentaje de clasificación correcta fue del 91,6% para enfisema y del 100% para la fibrosis.

Tercera. Se ha desarrollado un método para la cuantificación del enfisema en la TCAR, basado en el empleo de parámetros de textura, lo que representa una alternativa a las técnicas usadas hasta el momento, basadas exclusivamente en la medida de intensidad de píxeles.

Cuarta. Se ha desarrollado una herramienta automática para la cuantificación del enfisema basada en métodos más sensibles que los referidos en la literatura. Se ha simplificado el proceso de implementación y reducido la carga computacional mediante la utilización de las funciones de Fisher.

7.- BIBLIOGRAFÍA

- 1.- American Thoracic Society. The definition of emphysema. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute, Division of Lung diseases Workshop. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132:182-185.
- 2.- Thurlbeck WM. Overview of the pathology of pulmonary emphysema in the human. *Clin Chest Med* 1983; 4:337-350.
- 3.- Vlahovic G, Russell ML, Mercer RR, Crapo JD. Cellular and connective tissue changes in alveolar septal walls in emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 169:2086-2096.
- 4.- Gurney JW. Pathophysiology of obstructive airways disease. *Radiol Clin North Am* 1998; 36:15-27.
- 5.- Thurlbeck WM, Wright JL. Chronic airflow obstruction (2^a ed). London, BC Becker, 1999.
- 6.- Sobonya RE. Emphysema. En: Saldana MJ (ed). *Pathology of pulmonary disease*. Philadelphia, Lippincott Co, 1994. p.275-286.
- 7.- Makarian B, Dailey ET. Preparation of inflated lung specimens. En: Heitzman ER (ed). *The lung. Radiologic-pathologic correlations* (2nd ed). St. Louis, Mosby Co; 1984. p.4-12.
- 8.- Thurlbeck WM, Dunnill MS, Hartung W, Heard BE, Heppleston AG, Ryder RC. A comparison of three methods of measuring emphysema. *Hum Pathol* 1970; 1:215-226.
- 9.- Gevenois PA, Koob MC, Jacobovitz D, De Vuyst P, Yernault JC, Struyven J. Whole lung sections for computed tomographic-pathologic correlations. *Invest Radiol* 1993; 28:241-246.
- 10.-Bankier AA, De Maetelaer V, Keyzer C, Gevenois PA. Pulmonary emphysema: subjective visual grading versus objective quantification with macroscopic morphometry and thin-section CT densitometry. *Radiology* 1999; 211:851-858.

11.- Thurlbeck WM, Müller NL. Emphysema: definition, imaging and quantification. *AJR* 1994; 163:1017-1025.

12.- Gillooly M, Lamb D. Microscopic emphysema in relation to age and smoking habit. *Thorax* 1993; 48:491-495.

13.- Saetta M, Shiner RJ, Angus GE, Kim WD, Wang NS, et al. Destructive index: a measurement of lung parenchymal destruction in smokers. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131:764-769.

14.- Cosio MG, Khale KA, Niewoehner DE. Morphologic and morphometric effects of prolonged cigarette smoking on the small airways. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122:265-271.

15.- Wright JL. The importance of ultramicroscopic emphysema in cigarette smoke-induced lung disease. *Lung* 2001; 179:71-81.

16.- Robbesom AA, Versteeg MM, Veerkamp JH, van Krieken JM, Bulten HJ, Smits JTJ, et al. Morphological quantification of emphysema in small human lung specimens: comparison of methods and relation with clinical data. *Mod Pathol* 2003; 16:1-7.

17.- Willems LN, Kramps JA, Stijnen T, Sterk PJ, Weening JJ, Dijkman JH. Relation between small airways disease and parenchymal destruction in surgical lung specimens. *Thorax* 1990; 45:89-94.

18.- Nagai A, West WW, Paul JL, Thurlbeck WM. The national Institutes of Health intermittent positive pressure breathing trial: pathology studies. Interrelationship between morphologic lesions. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132:937-945.

19.- McLean A, Warren PM, Gillooly M, McNee W, Lamb D. Microscopic and macroscopic measurements of emphysema: relation to carbon monoxide gas transfer. *Thorax* 1992; 47:144-149.

20.- Eidelman DH, Ghezzi H, Kim WD, Cosio MG. The destructive index and early lung destruction in smokers. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144:156-159.

21.- Saetta M, Kim WD, Izquierdo JL, Ghezzi H, Cosio MG. Extent of centrilobular and panacinar emphysema in smokers

lungs: pathological and mechanical implications. *Eur Respir J* 1994; 7:664-671.

22.- Turato G, Zuin R, Saetta M. Pathogenesis and pathology of COPD. *Respiration* 2001; 68:117-128.

23.- Wyatt JP, Fisher VW, Sweet HC. Panlobular emphysema: anatomy and pathodynamics. *Dis Chest* 1962; 41:239-259.

24.- Kim WD, Eidelman DH, Izquierdo JL, Ghezzi H, Saetta MP, Cosio MG. Centrilobular and panlobular emphysema in smokers. Two distinct morphologic and functional entities. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144:1385-1390.

25.- Satoh K, Kobayashi T, Misao T, Hitani Y, Yamamoto Y, Nishihama Y. CT assessment of subtypes of pulmonary emphysema in smokers. *Chest* 2001; 120:725-729.

26.- Laitinen LA, Kostela K. Chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease: finish national guidelines for prevention and treatment 1998-2007. *Respir Med* 1999; 93:297-332.

27.- Losso LG. Fisopatologia das resecções pulmonares. *J Pneumol* 1990; 6:39-44.

28.- Barberá JA, Rodríguez-Roisin R. Lésions anatomo-pathologiques et anomalies des échanges gazeux des BPCO. *Rev Pract* 1995; 45:1213-1219.

29.- Paré PD, Hegele RG, Hoog JC. The lung pathology of acute exacerbations of chronic pulmonary disease. En: Derenne JP, Witlaw WA, Similowski T. (eds). *Acute respiratory failure in chronic lung disease*. New York: Marcel Dekker, 1996.

30.- Paré PD, Brooks LA, Bates JL, Nelens JM, Wright JL, Hoog JC. Exponential analysis of the lung pressure-volume curve as a predictor of pulmonary emphysema. *Am Rev respir Dis* 1982; 126:54-61.

31.- Nagai A, Yamawaki Y, Takizawa T, Thurlbeck WM. Alveolar attachments in emphysema of human lungs. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144:888-891.

- 32.- Siafakas NM, Vermiere P, Pride NB, Paoletti P, Gibson JH, Yernault JC, et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive disease. *Eur Respir J* 1995; 8:1398-1420.
- 33.- Eidelman DH, Ghezzi H, Kim WD, Hyatt RE, Cosio MG. Pressure-volume curves in smokers. Comparison with alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:1452-1458.
- 34.- Osborne S, Hoog JC, Wright JL, Coppin C, Paré PD. Exponential analysis of the pressure-volume curve: correlation with mean linear intercept. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:1083-1088.
- 35.- Gelb AF, Zamel N, Hoog JC, Müller NL, Schein M. Pseudophysiologic emphysema resulting from severe small-airways disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:815-819.
- 36.- Gelb AF, Schein MJ, Kleir J, Tashkin DP, Müller NI, Hoog JC, et al. Limited contribution of emphysema in advanced chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:1157-1161.
- 37.- Gelb AF, Hoog JC, Müller NL, Schein MJ, Kuei J, Tashkin DP, et al. Contribution of emphysema and small airways in COPD. *Chest* 1996; 109:353-359.
- 38.- Mochizuki T, Nakajima H, Kokubu F, Kushihashi T, Adachi M. Evaluation of emphysema in patients with reversible airway obstruction using high-resolution CT. *Chest* 1997; 112:1522-1526.
- 39.- Yamaguchi K, Matsubara H. Computed tomographic diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 2000; 6:92-98.
- 40.- 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.
- 41.- Hansell M. High-resolution computed tomography of the lung. En: Armstrong P, Wilson AG, Dee P, Hansell DM (eds). *Imaging of diseases of the chest*. London, Mosby Co, 2000. p.138.

- 42.- Stern EJ, Frank MS. CT of the lung in patients with pulmonary emphysema: diagnosis, quantification and correlation with pathologic and physiologic findings. *AJR* 1994; 162:791-798.
- 43.- Remy JM, Remy J, Gosselin B, Becette V, Edme JL. Lung parenchymal changes secondary to cigarette smoking: pathologic-CT correlations. *Radiology* 1993; 186:643-651.
- 44.- Kazerooni EA. Radiologic evaluation of emphysema for lung volume reduction surgery. *Clin Chest Med* 1999; 20:845-859.
- 45.- Dirksen A, Friis M, Olesen KP, Skovgaard LT, Sørensen K. Progress of emphysema in severe alpha-1-antitripsin deficiency as assessed by annual CT. *Acta Radiol* 1997; 38:826-832.
- 46.- Stolk J, Dirksen A, Van der Lugt A, Hutsebault J, Methieu J, De Ree J, et al. Repeatability of lung density measurements with low-dose computed tomography in subjects with alpha-1-antitripsin deficiency-associated emphysema. *Invest Radiol* 2001; 72:227-235.
- 47.- Cleverly JR, Hansell DM. Imaging of patients with severe emphysema considered for lung volume reduction surgery. *Br J Radiol* 1999; 72:227-235.
- 48.- Wisser W, Klepetko W, Kontrus M, Bankier A, Senbaklavaci O, Kaider A, et al. Morphologic grading of the emphysematous lung and its relation to improvement after lung volume reduction surgery. *Ann Thorac Surg* 1998; 65:793-799.
- 49.- Kauczor HU, Heussel PB, Fischer B, Klamm R, Mildemberger P, Thelen M. Assessment of lung volume using helical CT at inspiration and expiration: comparison with pulmonary function tests. *AJR* 1998; 171:1091-1095.
- 50.- Sneider MB, Kazerooni EA. Radiography computed tomography of chronic obstructive pulmonary disease. *Semin Roentgenol* 2001; 36:66-73.
- 51.- Cardoso JM, Criales JL, Moncada R. Tórax: pulmón, pleura y mediastino. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins; 1999.

- 52.- Hruban RH, Meziame MA, Zerhouni EA, Khouri NF, Fishman EK, Wheeler PS, et al. High resolution computed tomography of inflation-fixed lungs. Pathologic-radiologic correlation of centrilobular emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:935-940.
- 53.- Spouge D, Mayo JR, Cardoso W, Müller NL. Panacinar emphysema: CT and pathologic findings. *J Comput Assist Tomogr* 1993; 17:710-713.
- 54.- Murata K, Itoh H, Todo G, Kanaoka M, Noma S, Itoh T, et al. Centrilobular lesions of the lung: demonstration by high-resolution CT and pathologic correlation. *Radiology* 1986; 161:641-645.
- 55.- Gold WM, Murray JF, Nadel JA. Atlas of procedure in respiratory medicine. Philadelphia, W.B. Saunders; 2002.
- 56.- Spiropoulos K, Trakada G, Kalamboca D, Kalogeropoulou C, Petsas T, Efremidis G, et al. Can high resolution computed tomography predict lung function in patients with chronic obstructive lung disease?. *Lung* 2003; 181:169-189.
- 57.- Cerveri I, Dore R, Corsico A, Zoia MC, Pellegrino R, Brusasco V, et al. Assessment of emphysema in COPD. A functional and radiologic study. *Chest* 2004; 125:1714-1718.
- 58.- Saitoh T, Koba H, Shijubo N, Tanaka H, Sugaya F. Lobar distribution of emphysema in computed tomographic densitometric analysis. *Invest Radiol* 2000; 35:235-243.
- 59.- Im JG, Kim SH, Chung MJ, Koo JM, Han MC. Lobular low attenuation of the lung parenchyma on CT: evaluation of forty-eight patients. *J Comput Assist Tomogr* 1996; 20:756-762.
- 60.- Gurney JW, Jones KK, Robbins RA, Gossman GL, Nelson JK, Daughton D, et al. Regional distribution of emphysema: correlation of high-resolution CT with pulmonary function tests in unselected smokers. *Radiology* 1992; 183:457-463.
- 61.- Nairn JR, Prime FJ, Simon G. Association between radiological findings and total and regional function in emphysema. *Thorax* 1969; 24:218-227.

- 62.- Martelli NA, Hutchison DC, Barter CE. Radiological distribution of pulmonary emphysema: clinical and physiological features of patients with emphysema of upper or lower zones of lungs. *Thorax* 1974; 29:81-89.
- 63.- Haraguchi M, Shimura S, Shirato K. Pulmonary function and regional distribution of emphysema as determined by high-resolution computed tomography. *Respiration* 1998; 65:125-129.
- 64.- Nakano Y, Sakai H, Muro S, Hirai T, Oku Y, Nishimura K, et al. Comparison of low attenuation areas on computed tomographic scans between inner and outer segments of the lung in patients with chronic obstructive pulmonary disease: incidence and contribution to lung function. *Thorax* 1999; 54:384-389.
- 65.- Foster WL, Gimenez EI, Roubidoux NA, Sherrier RH, Shannon RH, Roggli VL, et al. The emphysemas: radiologic-pathologic correlations. *Radiographics* 1993; 13:311-318.
- 66.- Remy-Jardim M, Edime JL, Boulanguet C, Remy J, Mastora I, Sobaszek A. A longitudinal follow-up study smokers lung with thin section CT correlation with pulmonary function. *Radiology* 2002; 222:261-270.
- 67.- Müller NL, Stapples CA, Miller RR, Abboud RT. Density mask: an objective method to quantitative emphysema by computed tomography. *Chest* 1988; 94:782-787.
- 68.- Archer DC, Coblenz CL, deKemp RA, Nahmias C, Norman G. Automated in vivo quantification of emphysema. *Radiology* 1993; 188:835-838.
- 69.- Chitkara RK, Sarinas PSA. Recent advances in diagnostic and management of chronic bronchitis and emphysema. *Curr Opin Pulm Med* 2002; 8:126-136.
- 70.- Miller RR, Müller NL, Vedals S, Morrison NJ, Staples CA. Limitations of computed tomography in the assessment of emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:980-983.
- 71.- Klein JS, Gamsu G, Webb RW, Golden JA, Müller NL. High-resolution CT diagnosis of emphysema in symptomatic patients with normal chest radiographs and isolated low diffusing capacity. *Radiology* 1992; 182:817-821.

- 72.- Madani A, Keyzer C, Gevenois PA. Quantitative computed tomography assessment of lung structure and function in pulmonary emphysema. *Eur Respir J* 2001; 18:720-730.
- 73.- Sanders C, Nath PH, Bailey WC. Detection of emphysema with computed tomography correlation with pulmonary function tests and chest radiography. *Invest Radiol* 1988; 23:262-266.
- 74.- Tylén U, Boijesen M, Ekberg-Jansson A, Bake, Löfdahl CG. Emphysematous lesions and lung function in healthy smokers 60 years of age. *Respir Med* 2000; 94:38-43.
- 75.- Bergin C, Müller N, Nichols DM. The diagnosis of emphysema: a computed tomographic correlation. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133:541-546.
- 76.- Blechschmidt RA, Werthschützky R, Lörcher U. Automated CT image evaluation of the lung: a morphology-based concept. *IEEE Trans Med Imag* 2001; 20:434-442.
- 77.- Nishimura K, Murata K, Yamagishi M, Itoh H, Ikeda A, Tsukino M. Comparison of different computed tomography scanning methods for quantifying emphysema. *J Thorac Imaging* 1998; 13:193-198.
- 78.- Coxson HO, Rogers RM, Whittall KP, D'Yachkova Y, Paré PD, Sciruba FC. A quantification of the lung surface area in emphysema using computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:851-856.
- 79.- Rienmüller RK, Behr J, Kalender WA, Scätzl M, Altman I, Merin M, et al. Standardized quantitative high resolution CT in lung disease. *J Comput Assist Tomogr* 1991; 15:742-749.
- 80.- Cederlund K, Bergstrand L, Högberg, Rasmussen E, Svane B, Aspelin P. Visual grading of emphysema severity in candidates for lung volume reduction surgery. Comparison between HRCT, spiral CT and "density masked" images. *Acta Radiol* 2002; 43:48-53.

- 81.- Sakai F, Gamsu G, Im JR, Ray CS. Pulmonary function abnormalities in patients with CT-determined emphysema. *J Comput Assist Tomogr* 1987; 11:963-968.
- 82.- Boscolo R, Brown MS, McNitt-Gray MF. Medical image segmentation with knowledge-guided robust active contours. *Radiographics* 2002; 22:437-448.
- 83.- Saha PK, Udupa JK. Optimum image thresholding via class uncertainty and regional homogeneity. *IEEE Trans Pattern Anal Machine Intell* 2001; 23:689-706.
- 84.- Zagers R, Vrooman HA, Aarts JM, Stolk J, Kool LJ, Voorthuisen AE, et al. Quantitative analysis of computed tomography scans of the lungs for the diagnosis of pulmonary emphysema. *Invest Radiol* 1995; 30:552-562.
- 85.- Santos SB, Ferreira C, Silva SJ, Silva A, Texeira L. Quantitative evaluation of a pulmonary contour segmentation algorithm: x-ray computed tomography images. *Acad Radiol* 2004; 11:868-878.
- 86.- Malladi R. Geometric methods in bio-medical processing. Heidelberg, Springer-Verlag, 2002.
- 87.- Reinhardt JM, Uppaluri R, Higgins WE, Hoffman EA. Pulmonary imaging. En: Fitzpatrick JM, Sonka M (eds). *Medical imaging processing and analysis*. SPIE Press, 2000.
- 88.- Friman O. Automatic detection of emphysema. Master thesis. Göteborg University, Sweden, 2000.
- 89.- Kalender WA, Fichte H, Bautz W, Skalej M. Semiautomatic evaluation procedures for quantitative CT of the lung. *J Comput Assist Tomogr* 1991; 15:248-255.
- 90.- Kalender WA, Rienmüller R, Seissler W, Behr J, Welke M, Fichte H. Measurement of pulmonary parenchymal attenuation: use of spirometric gating with quantitative CT. *Radiology* 1990; 175:265-268.
- 91.- Gould GA, Macnee W, McLean A, Warren PM, Redpath A, Best JJK, et al. CT measurements of lung density in life can quantitative distal airspace enlargement: an essential defining

feature of human emphysema. *Am Rev Respir dis* 1988; 137:380-392.

92.- Bae KT, Slone RM, Gierada DS, Yusen RD, Cooper JD. Patients with emphysema: quantitative CT analysis before and after lung volume reduction surgery. *Radiology* 1997; 203:705-714.

93.- Brown MS, McNitt-Gray MF, Goldin JG. Automated measurements of single and total lung volume from CT. *J Comput Assist Tomogr* 1999; 23:632-640.

94.- Mergo PJ, Williams WF, Gonzalez-Rothi R. Three-dimensional volumetric assessment of abnormally low-attenuation of the lung from routine helical CT: inspiratory and expiratory quantification. *AJR* 1998; 170:1355-1360.

95.- Kinsella M, Müller NL, Staples C, Vedal D, Chan-yeung M. Hyperinflation in asthma and emphysema. Assessment by pulmonary function testing and computed tomography. *Chest* 1988; 94:286-289.

96.- Perhoma M, Jauhiainen J, Lähde S, Ojala A, Suramo I. CT lung densitometry in assessing intralobular air content. *Acta Radiol* 2000; 41:242-248.

97.- Stoel B, Vrooman H, Stolk J, Reiber JHC. Sources of error in lung densitometry with CT. *Invest Radiol* 1999; 34:303-309.

98.- Tanaka N, Matsumoto T, Suda H. Paired inspiratory-expiratory thin-section CT findings in patients with small airway disease. *Eur Radiol* 2001; 11:393-401.

99.- Park KJ, Bergin CJ, Clausen JL. Quantitation of emphysema with three-dimensional CT densitometry: comparison with two-dimensional analysis. Visual emphysema scores, and pulmonary function test results. *Radiology* 1999; 211:541-547.

100.- Kinsella M, Müller NL, Abboud R, Morrison NJ, DyBuncio A. Quantitation of emphysema by computed tomography using a "density mask" program and correlation with pulmonary function tests. *Chest* 1990; 97:315-321.

- 101.- Müller NL, Coxson H. Chronic obstructive pulmonary disease: imaging the lungs in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57:982-985.
- 102.- Gevenois PA, Yernault JC. Can computed tomography quantify pulmonary emphysema? *Eur Respir J* 1995; 94:782-787.
- 103.- Gevenois PA, De Vuyst P, Maertelaer V, Zanen J, Jacobovitz D, Cosio MG, et al. Comparison of computed density and microscopic morphometry in pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:187-192.
- 104.- Weibel ER. Fractal geometry: a design principle for living organisms. *Am J Physiol* 1991; 261:L361-L369.
- 105.- Mandelbrot B. *La geometría fractal de la naturaleza*. Barcelona, Tusquets, 1997.
- 106.- Shimizu K, Johkoh T, Ikezoe J, Ichikado K, Arizawa J, Nakumara H, et al. Fractal analysis for classification of ground-glass opacity on high-resolution CT: an in vitro study. *J Comput Assist Tomogr* 1997; 21:246-254.
- 107.- Uppaluri R, Mitsa T, Sonka M, Hoffman EA, McLennan G. Quantification of pulmonary emphysema from lung computed tomography images. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:246-254.
- 108.- Uppaluri R, Hoffman EA, Sonka M, Hartley PG, Hunninghake GW, McLennan G. Computer recognition of regional lung disease patterns. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:648-654.
- 109.- Uppaluri R, Hoffman EA, Sonka M, Hunninghake GW, McLennan G. Interstitial lung disease: a quantitative study using the adaptive multiple feature method. *Am J Respir Crit Care Med*; 159:519-525.
- 110.- Haralick RM, Shanmugam K, Dinstein I. Textural features for image classification. *IEEE Trans System Man Cybern* 1973; 3:610-621.

111.- Lerski R, Straughan K, Shad L, Boyce D, Bluml S, Zuna I. MR image texture analysis: an approach to tissue characterization. *Magn Reson Imag* 1993; 11:873-887.

112.- Delorme S, Keller-Reichenbecher MA, Zuna I. Usual interstitial pneumonia. Quantitative assessment of high-resolution computed tomography findings by computer assisted texture-based image analysis. *Invest Radiol* 1997; 32:566-574.

113.- Chabat F, Yang GZ, Hansell DM. Obstructive lung diseases: texture classification for differentiation at CT. *Radiology* 2003; 228:871-877.

114.- Turner AF, Kruger RP, Thompson WB. Automated computer screening of chest radiographs for pneumoconiosis. *Invest Radiol* 1976; 11:276-266.

115.- Tully RJ, Connors RW, Harlow CA, Lodwick GS. Towards computer analysis of pulmonary infiltration. *Radiology* 1978; 13:298-305.

116.- Van Ginneken B, Katsuragawa S, Romeny BMH, Doi K, Viergever MA. Automatic detection of abnormalities in chest radiographs using local texture analysis. *IEEE Trans Med Imag* 2002; 21:139-149.

117.- McNitt-Gray MF, Hart EM, Wyckoff N, Sayre JW, Goldin JG, Aberle DR. A pattern classification approach to characterizing solitary pulmonary nodules imaged on high resolution CT: preliminary results. *Med Phys* 1999; 26:409-414.

118.- McNitt-Gray MF, Wyckoff N, Sayre JW, Goldin JG, Aberle DR. The effects of co-occurrence matrix based texture parameters on the classification of solitary pulmonary nodules imaged on computed tomography. *Comput Med Imaging Graph* 1999; 23:339-348.

119.- Chabat F, Hansell DM, Yang GZ. Computerized decision support in medical imaging. *IEEE Eng Med Biol* 2000; Sep/Oct. p.89-96.

120.- Postma DS, Sluiter HJ. Prognosis of chronic obstructive lung pulmonary disease: the Dutch experience. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140s:s100-s105.

121.- Sobradillo V, Miravittles M, Gabriel R, Jimenez-Ruiz CA, Villasante C, Masa JF. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD. *Chest* 2000; 118:981-989.

122.- Flaherty KR, Martinez FJ. Lung volume reduction surgery for emphysema. *Clin Chest Med* 2000; 21:819-848.

123.- Cosio MG, Snider GL. Chest computed tomography: is it ready for major studies of chronic obstructive pulmonary disease? *Eur Respir J* 2001; 17:1062-1064.

124.- Dowson LJ, Guest PJ, Hill SL, Holder RL, Stockley RA. High-resolution computed tomography scanning in α_1 -antitrypsin deficiency: relationship to lung function and health status. *Eur Respir J* 2001; 17:1097-1104.

125.- Newell JD, Hogg JC, Snider GL. Report of a workshop: quantitative computed tomography scanning in longitudinal studies of emphysema. *Eur Respir J* 2004; 23:769-775.

126.- Rogers R, Coxson HO, Sciruba FC, Keenan RJ, Whittall KP, Hogg JC. Preoperative severity of emphysema predictive improvement after lung volume reduction surgery. *Chest* 2000; 118:1240-1247.

127.- Slone RM, Gierada DS. Radiology of pulmonary emphysema and lung volume reduction surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 8:61-82.

128.- Gierada DS, Yusen RD, Villanueva IA, Pilgram TK, Slone RM, Lefrak SS, et al. Patient selection for lung volume reduction surgery. An objective model based on prior clinical decisions and quantitative CT analysis. *Chest* 2000; 117:991-998.

129.- American Thoracic Society. Standardization of spirometry: 1994 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1107-1136.

130.- Desco M, López C, Benito C, Dominguez P, Reig S, Arango C, et al. A multimodality workstation in practice. En: Lemke H

(ed). Computer Assisted Radiology and Surgery. Amsterdam, Elsevier, 1999. p.218-222.

131.- Chang YL, Li X. Adaptive image region growing. IEEE Trans Image Processing 1994; 3:868-873.

132.- O'Driscoll MC, Chan ED, Fernández E. Imaging of emphysema. En: Lynch DA, Lee JS (Eds). Imaging of diffuse lung disease. Hamilton (BC), Decker, 2000. p.99-233.

133.- Austin JHM, Müller NL, Friedman PJ, Hansell DM, Naidich DP, Remy-Jardin M, et al. Glossary of terms for CT of the lungs: recommendations of the nomenclature committee of the Fleischner Society. Radiology 1996; 200:327-331.

134.- Hartley PG, Galvin JR, Hunninghake GW, Merchant JA, Yagla SJ, Speakman SB. High-resolution CT-derived measures of lung density are valid indexes of interstitial lung disease. J Appl Physiol 1994; 76:271-277.

135.- Quanjer PH. Standardised lung function testing. Eur Respir J 1993; 6: 1-100.

136.- Horgan GW, Reid CA, Glasbey CA. Biological image processing and enhancement. En Baldock R, Graham J (eds). Image processing and analysis. New York, Oxford University Press, 2000. p.37-67.

137.- Sonka M, Hlavac V, Boyle R. Image processing, analysis and machine vision. Cambridge, Chapman-Hall, 1993.

138.- Haralick RM. Statistical and structural approaches to texture. Proc IEEE; 1979; 67:786-804.

139.- Beyer-Hall M. GLCM texture: a tutorial. Calgary, University of Calgary, 2004.

140.- Szczypinski P, Kociolek M, Materka A, Strzelecki M. Computer program for image texture analysis in PhD students laboratory. International Conference on Signal and Electronic Systems, Łódź 2001. p.255-262.

141.- Materka A, Strzelecki M. Texture analysis methods: a review. Lodz, Technical University of Lodz, 1998.

- 142.- Ohanian PP, dubes RC. Performance evaluation for four classes of textural features. *Pattern Recognition* 1992; 25:819-833.
- 143.- Argenti F, Alparone L, Benelli G. Fast algorithms for texture analysis using cooccurrence matrices. *IEEE Proceedings for Radar and Signal Processing* 1990; 137:443-448.
- 144.- Chatfield C, Collins AJ. Introduction to multivariate analysis. London, Chapman and Hall, 1983.
- 145.- Flores JG, García Jiménez E, Rodríguez Gómez G. Análisis discriminante. Salamanca, Hespérides, 2001.
- 146.- Klecka WR. Discriminant analysis. Beverly Hills, Sage Publications, 1980.
- 147.- Huberty CJ. Applied discriminant analysis. New York, John Wiley and Sons, 1994.
- 148.- Pardo A, Ruiz MA. SPSS 11. Guía para el análisis de datos. Madrid, McGraw-Hill, 2002.
- 149.- Serrano R. Introducción al análisis de datos experimentales: tratamiento de datos en bioensayos. Castellón de la Plana, Publicaciones de la Universidad Jaume I, 2003.
- 150.- Obuchowski NA. Receiver operating characteristic curves and their use in radiology. *Radiology* 2003; 229:3-8.
- 151.- Jiang Y, Metz CE, Nishikawa RM. A receiver operating characteristic partial area index for highly sensitive diagnostic tests. *Radiology* 1996; 201:745-750.
- 152.- Burgueño MJ, García-Bastos JL, González-Buitrago JM. Las curvas roc en la evaluación de las pruebas diagnósticas. *Med Clin (Barc)* 1995; 104:661-670.
- 153.- Gierada DS, Slone RM, Kyongtae TB, Yusen RD, Lefrak SS, Cooper JD. Pulmonary emphysema: comparison of preoperative quantitative CT and physiologic index values with clinical outcome after lung-volume reduction surgery. *Radiology* 1997; 205:235-242.

154.- Santis G, Hodson ME, Strickland B. High-resolution computed tomography in adult cystic fibrosis patients with mild lung disease. *Clin Radiol* 1991; 44:20-22.

155.- Gevenois PA, De Vuyst P, Chaminade L. Pulmonary emphysema: quantitative CT during expiration. *Radiology* 1996; 199:825-829.

156.- Kyongtae TB, Slone RM, Gierada DS, Yusen RD, Cooper JD. Patients with emphysema: quantitative CT analysis before and after lung volume reduction surgery. *Radiology* 1997; 203:705-714.

157.- Becker MD, Berkmen YM, Austin JHM, Mun IK, Romney BM, Rozenshtein A, et al. Lung volumes before and after lung volume reduction surgery. *Am J Crit Care Med* 1998; 158:1593-1599.

158.- Brenner M, McKenna R, Gelb A, Osam K, Schein MJ, Panzera J, et al. Objective predictors of response for staple versus laser emphysematous lung reduction. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1295-1301.

159.- Sluimer IC, van Waes PF, Viergever MA, van Ginneken B. Computer-aided diagnosis in high resolution CT of the lungs. *Med Phys* 2003; 30:3081-3089.

160.- Hoffman EA, Reinhardt JM, Sonka M, Simon BA, Guo J, Saba O. Characterization of the interstitial lung diseases via density-based and texture-based analysis of computed tomography images of lung structure and function. *Acad Radiol* 2003; 10:1104-1118.

161.- Mir AH, Hanmandlu M, Tandon SN. Texture analysis of CT images. *IEEE Med Biol* 1995; Nov/Dec: 781-785.

162.- Friman O, Borga M, Lundberg M, Tylen U, Knusson H. Recognizing emphysema. A neural network. *Pattern Recognition 2002, Proceedings 16th International Conference on. V.1. p.512-515.*

163.- Swets JA. Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science* 1988; 240:1.285-1293.

164.- Gevenois PA, Scillia P, de Maertelaer V, Michils A, De Vuyst P, Yernault JC. The effects of age, sex, lung size and hiperinflation on CT lung densitometry AJR 1996; 167:1169-1173.

165.- Keller CA. Pathophysiology and classification of emphysema. Chest Surg Clin N Am 2003; 13:589-613.