

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA



**LA MEDICIÓN DE LA ACTIVIDAD FÍSICA DIARIA
COMO ALTERNATIVA AL TEST DE EJERCICIO EN LA
EVALUACIÓN PREOPERATORIA DEL RIESGO EN LA
RESECCIÓN PULMONAR**

DOCTORANDO

Dra. MARÍA DEL CARMEN VARGAS FAJARDO

LICENCIADA EN MEDICINA Y CIRUGÍA

DIRECTORES

Dr. CLEMENTE MURIEL VILLORIA

CATEDRÁTICO DE ANESTESIOLOGÍA Y REANIMACIÓN
FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

Dra. NURIA MARÍA NOVOA VALENTÍN

PROFESORA ASOCIADA DEL DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA
FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

SALAMANCA 2012

*A Francis, por su inmensa paciencia, su amor y su apoyo incondicional.
A mis padres, sin cuyo amor y sacrificio nada hubiera sido posible.*

Mi más sincero agradecimiento a todos aquellos que han contribuido a que este proyecto se haya convertido en una realidad:

Al Profesor D. Clemente Muriel Villoria, por despertar en mí el interés por la investigación y poner a mi alcance los medios necesarios para que esta Tesis Doctoral viera la luz.

A la Doctora Dña. Nuria Novoa, por su compartir conmigo sus ideas, sus conocimientos y su tiempo. Su capacidad de trabajo y su entusiasmo han sido el motor principal de este trabajo.

A todos los miembros del Servicio de Cirugía Torácica del Hospital Universitario de Salamanca, que me han brindado su amistad y su apoyo, en especial al Doctor D. Gonzalo Varela, por poner a mi disposición todos sus conocimientos y su ayuda. Mil gracias.

A los compañeros del Servicio de Anestesiología y Reanimación del Hospital Universitario de Salamanca, especialmente a la Doctora Dña. Esther del Barrio, por su ejemplo, sus consejos, y su complicidad.

Al Doctor D. Jacinto Ramos por sus minuciosas explicaciones, y a todo el personal de la Unidad de Pruebas Funcionales Respiratorias del Hospital Universitario de Salamanca, por su buena disposición y su amabilidad.

A Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y la Consejería de Salud de Castilla y León por el apoyo a este proyecto.

Y sobre todo, a los pacientes, quienes son el fin último y el sentido de todo cuanto hacemos.

ÍNDICE

1.- INTRODUCCIÓN	1
1.1 EL CÁNCER DE PULMÓN	5
- <i>Incidencia</i>	5
- <i>Diferenciación histológica</i>	7
- <i>Mortalidad</i>	8
* TABACO, EPOC Y CÁNCER DE PULMÓN	10
- <i>Tabaco</i>	10
- <i>EPOC</i>	16
- <i>Efectos del abandono del hábito tabáquico</i>	20
* OPCIONES TERAPÉUTICAS Y SUPERVIVENCIA DEL CÁNCER DE PULMÓN	24
1.2 OPERABILIDAD DEL PACIENTE CON CÁNCER DE PULMÓN	28
*MORBILIDAD OPERATORIA	32
- <i>Problemática sobre la comparación de datos sobre mortalidad</i>	33
- <i>Presentación de datos sobre mortalidad</i>	34
- <i>Influencia del anestesiólogo en la morbimortalidad operatoria</i>	38
*MORTALIDAD OPERATORIA	41
*FACTORES DE RIESGO DE MORBIMORTALIDAD OPERATORIA	44
-- FACTORES RELACIONADOS CON EL PACIENTE	45
-Edad	45
-Sexo	49
-Comorbilidad cardiovascular	51
- <i>Hipertensión Arterial Sistémica</i>	57
- <i>Cardiopatía Isquémica</i>	59
- <i>Valvulopatías</i>	60
- <i>Arritmias</i>	61
- <i>Vasculopatía arterial periférica</i>	62
- <i>Insuficiencia Renal</i>	62
- <i>Diabetes Mellitus</i>	63
-Otros factores condicionantes del riesgo postoperatorio	64
- <i>Estado Nutricional</i>	64
- <i>Disfunción Muscular y Osteoporosis</i>	66

- <i>Anemia</i>	68
- <i>Depresión</i>	71
-- FACTORES RELACIONADOS CON LA ENFERMEDAD	72
- Extensión de la enfermedad	73
- Tipo de intervención	76
- <i>Neumonectomía</i>	76
- <i>Lobectomía y técnicas broncoplásticas</i>	77
- <i>Segmentectomía reglada y resecciones no anatómicas</i>	78
- <i>Resecciones ampliadas</i>	80
- <i>VATS</i>	81
- Tratamientos neoadyuvantes	83
-- FACTORES FUNCIONALES	86
- Evaluación respiratoria	87
- Gasometría	88
- Espirometría	89
- DLCO	90
- Estimación de la función pulmonar postoperatoria	91
- Hemodinámica pulmonar	95
- Pruebas de ejercicio	98
<i>Pruebas de ejercicio de alta tecnología</i>	98
<i>Pruebas de ejercicio de baja tecnología</i>	101
<i>Valor de la desaturación durante el ejercicio</i>	103
*EVALUACIÓN PREOPERATORIA	105
-- INDICES DE INTEGRACIÓN MULTIFACTORIAL	105
-- ALGORITMOS PARA LA TOMA DE DECISIONES	107
- <i>Valoración cardiovascular</i>	108
- <i>Pruebas funcionales respiratorias: FEV1 y DLCO</i>	110
- <i>Pruebas de ejercicio</i>	115
--VALORACIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA	117
1.3 PRUEBAS DE EJERCICIO CARDIOPULMONAR	121
*FISIOLOGÍA DEL EJERCICIO	123
- EL SISTEMA MUSCULOESQUELÉTICO	123
- SISTEMAS DE OBTENCIÓN DE ENERGÍA	124

- ADAPTACIONES FISIOLÓGICAS AL EJERCICIO	126
- <i>A nivel cardiocirculatorio</i>	126
- <i>A nivel ventilatorio</i>	128
- <i>A nivel metabólico</i>	131
- <i>A nivel del consumo de oxígeno</i>	135
*PROTOCOLO DE LA PRUEBA DE ESFUERZO	138
- Preparación de la prueba	138
- Dispositivos de medición	140
- Ergómetros	143
- Protocolo de realización de la prueba de esfuerzo	145
- Estrategias de interpretación	147
*CONCEPTOS ÚTILES PARA LA INTERPRETACIÓN	147
*PECULIARIDADES DE LA CPET EN EPOC	151
- <i>Disfunción de los músculos respiratorios en la EPOC</i>	153
- <i>Afectación muscular periférica en la EPOC</i>	153
- <i>Implicaciones funcionales de la disfunción muscular en la tolerancia al ejercicio</i>	154
*ALGORITMOS DIAGNÓSTICOS	155
1.4 MEDICIÓN DE LA ACTIVIDAD FÍSICA DIARIA	159
*IMPORTANCIA DE LA VALORACIÓN DE LA ACTIVIDAD FÍSICA DIARIA	161
- <i>Particularidades de la actividad física diaria en el paciente con EPOC</i>	161
*SISTEMAS DE MEDICIÓN DE LA ACTIVIDAD FÍSICA DIARIA	162
-Métodos subjetivos	163
- <i>Observación directa</i>	163
- <i>Cuestionarios y diarios</i>	163
-Métodos objetivos	164
- <i>Consumo de energía</i>	164
- <i>Acelerómetros</i>	164
- <i>Podómetros</i>	165
* UTILIDAD DEL PODÓMETRO EN SALUD PÚBLICA	167
- <i>Estudios de validación del modelo de podómetro a estudio</i>	170

2.- HIPÓTESIS DE TRABAJO	175
3.- OBJETIVOS	179
4.- MÉTODO DE TRABAJO	183
- POBLACIÓN	185
- DISEÑO DEL ESTUDIO	186
- VARIABLES	186
- ESTUDIO ESTADÍSTICO	191
- CONSIDERACIONES ÉTICAS	191
5.- RESULTADOS	193
-POBLACIÓN ESTUDIADA	195
-ANÁLISIS DE LAS VARIABLES	195
- <i>Variables continuas</i>	195
- <i>Variables categóricas</i>	197
- <i>Relaciones entre variables</i>	197
-ANÁLISIS DE DATOS SOBRE EJERCICIO AMBULATORIO	198
- <i>Factores moduladores sobre la AFD</i>	199
- <i>Análisis del ejercicio aeróbico realizado</i>	203
- <i>Proporción de ejercicio aeróbico realizado</i>	204
- <i>Relación de los parámetros espirométricos y la actividad ambulatoria</i>	206
- <i>Relación entre DLCO% y la actividad ambulatoria</i>	207
-ANÁLISIS DE LOS DATOS OBTENIDOS DE LA PRUEBA DE ESFUERZO	
-ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS SOBRE MORBIMORTALIDAD	214
- <i>Descripción del tipo de cirugía</i>	214
- <i>Análisis de la morbilidad</i>	214

- <i>Análisis de la ocurrencia de morbilidad postoperatoria en relación a los datos de consumo de O2 medidos y estimado</i>	215
- <i>Análisis de la ocurrencia de morbilidad cardiorrespiratoria postoperatoria en relación a los datos de consumo de O2 medidos y estimado</i>	216
6.- DISCUSIÓN	219
*INTERÉS DEL TEMA	221
- PROBLEMAS EN LA ESTIMACIÓN DEL RIESGO QUIRÚRGICO	221
- IMPORTANCIA DE LA CORRELACIÓN DEL VO ₂ max CON OTRAS VARIABLES	224
- <i>Relación entre VO₂max y mortalidad</i>	224
- <i>Estimación del VO₂max a partir de otras variables</i>	228
- <i>Frecuencia cardíaca</i>	229
- <i>Índice de masa corporal</i>	229
- <i>Actividad física diaria</i>	231
- RELACIÓN ENTRE CÁNCER, ACTIVIDAD FÍSICA DIARIA Y SUPERVIVENCIA	232
- <i>VO₂ y período perioperatorio</i>	234
- <i>VO₂ y calidad de vida</i>	236
*METODOLOGÍA	237
- <i>Población estudiada</i>	237
- <i>Podómetro</i>	237
- <i>Prueba de esfuerzo cardiopulmonar y VO₂</i>	238
- <i>Variables incluidas en el análisis</i>	239
- <i>Método estadístico</i>	239
- <i>Limitaciones del estudio</i>	240
*INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS	241
- <i>Análisis de los datos sobre actividad ambulatoria</i>	241

<i>-Análisis de los parámetros respiratorios y los datos sobre actividad ambulatoria</i>	243
<i>-Análisis de los modelos de regresión desarrollados</i>	244
7.- CONCLUSIONES	261
8.- BIBLIOGRAFÍA	265
9.- ÍNDICE DE ABREVIATURAS	319
10.- ANEXOS	327

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

Actualmente las opciones terapéuticas del cáncer de pulmón (CP) incluyen cirugía, radioterapia y quimioterapia, solas o combinadas, dependiendo de la estirpe celular, de la estadificación oncológica del tumor, y del estado de salud del paciente¹.

La resección pulmonar anatómica con linfadenectomía es el procedimiento quirúrgico en el que se fundamenta el tratamiento del CP localizado, ya que es el que ofrece mayores opciones de curación. Sin embargo, es la opción que plantea más riesgos inmediatos y que puede condicionar un cambio más importante y brusco en la calidad de vida del paciente. Se han publicado datos de morbilidad postoperatoria entre 15-47%²⁻⁵. Y de mortalidad postresección pulmonar entre el 1,3-10,8%⁶⁻⁹, aunque el paciente cumpla unos requisitos funcionales mínimos muy estrictos¹⁰. Esto significa que actualmente existe un número de pacientes en los que es imposible predecir con exactitud si van a sufrir complicaciones, y que otros pacientes no se van a poder beneficiar de la resección curativa porque no cumplen unos determinados requisitos funcionales. No obstante, también existen datos ocasionales en la bibliografía sobre pacientes con mala función pulmonar que sobreviven a la intervención¹¹⁻¹³, lo que nos hace pensar que existen otros parámetros clínicos muy importantes para valorar adecuadamente el estado funcional real de un paciente y que van más allá de los puramente respiratorios¹⁴.

Realizar a todos los pacientes subsidiarios de una resección pulmonar una batería extensa de pruebas diagnósticas para filiar con exactitud si existe un riesgo incrementado supondría, además de una notable demora de la intervención, un coste sanitario que resultaría difícil de sostener.

En los últimos años ha quedado probada la utilidad de las pruebas de ejercicio a la hora de evaluar la operabilidad de un paciente candidato a resección pulmonar, ya que simulan con gran precisión el estrés al que va a ser sometido el sistema cardiopulmonar durante el perioperatorio^{15,16}. Pero estas pruebas son técnicamente complejas, no pueden ser realizadas por todos los pacientes, no están disponibles en todos los centros sanitarios, y tienen un coste elevado.

Por todo ello, la idea fundamental de este trabajo gira en torno a buscar un método alternativo que permita una evaluación preoperatoria exhaustiva que clasifique

INTRODUCCIÓN

correctamente a la mayor parte de los pacientes que pueden presentar complicaciones graves en el postoperatorio inmediato, y a su vez, minimice cada vez más ese grupo de pacientes que hoy son considerados “inoperables” porque se les supone un riesgo prohibitivo de muerte operatoria.

La estimación adecuada del riesgo anestésico y quirúrgico permite tener una expectativa real sobre la posibilidad de sobrevivir a la intervención, la evolución perioperatoria, y la calidad de vida futura, y de esta forma poder informar de manera más realista al paciente¹⁷.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 EL CÁNCER DE PULMÓN

Incidencia

El cáncer de pulmón constituye un importante problema de salud. Según los datos publicados por la *International Agency for Research on Cancer*¹⁸ en su programa GLOBOCAN, que incluye datos de 182 países del mundo, el CP ya se ha consolidado como el cáncer más diagnosticado en el mundo (1,61 millones de nuevos casos cada año, un 12,7% del total de casos de cáncer del planeta), por delante ya del cáncer colorectal y el de mama. Y constituye asimismo la causa de muerte por cáncer más frecuente del mundo.

En España se diagnostican cada año más de 20.000 nuevos casos de CP. En 2008 se diagnosticaron 20085 casos en varones (53 CP por cada 100000 habitantes), y 3126 en mujeres (7,7 CP por cada 100000 habitantes). De esta manera se convierte en el segundo cáncer más frecuente entre los varones, por detrás del cáncer de próstata, aunque con una mortalidad muy superior a éste, y el quinto más diagnosticado entre las mujeres, tras los de mama, colorectal, útero y ovario¹⁹.

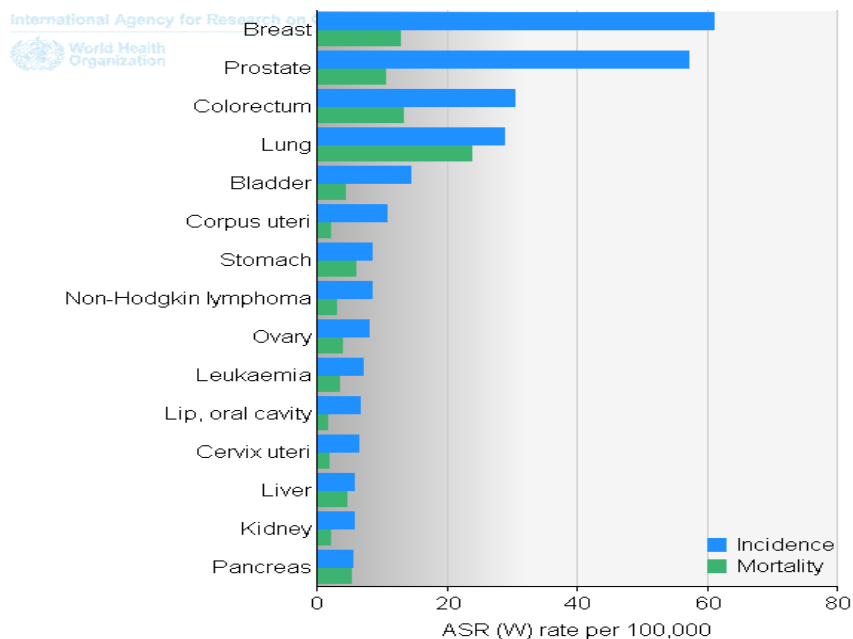


Figura 1: Incidencia y mortalidad de los cánceres más frecuentes en España según la IARC¹⁸

INTRODUCCIÓN

La relación entre sexos del número de casos de cáncer de pulmón es de 2,5 hombres por cada mujer en el mundo, de 3,6:1 en Europa y de 9:1 en España, debido a la incorporación más tardía del hábito de fumar en la mujer en española²⁰.

La mayoría de los casos se diagnostican entre los 55 y los 75 años, con un pico de incidencia entre los 65 y los 70, aunque se ven casos desde los 35-40 años²¹.

La incidencia en nuestro país, comparada con el resto del mundo, se puede considerar alta en los hombres, sólo superada por los países de Europa del Este y Norteamérica. Sin embargo, en el sexo femenino la incidencia es aún de las más bajas, aunque desde la mitad de los años 90, es de las que más rápidamente está aumentando, lo mismo que en Europa y en el resto del mundo (a un ritmo estimado del 2,4% anual)¹⁹. La tendencia ascendente en las tasas de CP en las mujeres españolas en los últimos 20 años contrasta con la de los varones, que presentaron tasas continuamente crecientes hasta el año 2001. Ahora, aunque en algunas comunidades autónomas haya seguido en aumento, en otras se ha estabilizado, incluso reducido²². En función de la estimación de crecimiento de la población en España realizada por el Instituto Nacional de Estadística (INE), la población española en el año 2015 superará los 48 millones de personas²³. La incidencia estimada global del cáncer en dicha población será de 222.069 personas. En los hombres, el cáncer de pulmón será el más diagnosticado en el año 2015 (25.481 casos), por delante de otros tumores frecuentes como el de próstata y el colorrectal. En las mujeres, el tumor con mayor incidencia será el de mama, seguido del colorrectal y los tumores ginecológicos. Se calcula que el cáncer de pulmón se acercará a los 3000 casos en la población femenina.

En Castilla y León no existe un registro de tumores de base poblacional, pero la Sociedad Castellano-Leonesa y Cántabra de Patología Respiratoria (SOCALPAR)²⁴ ha publicado recientemente su estudio sobre incidencia del CP en nuestra comunidad en 2007. A lo largo de 2007 se diagnosticó un CP a 1145 residentes en Castilla y León, 1010 varones (88,2%) y 135 mujeres (11,8%). La proporción varón/mujer ha sido del 7,5/1. La edad media de diagnóstico 67,86 años. Los antecedentes de tabaquismo están presentes en más del 95% de los varones y se halla en torno al 50% en las mujeres. Este estudio aporta datos pormenorizados, y sabemos que en Salamanca la incidencia del CP

INTRODUCCIÓN

es de 40,7 diagnosticados por cada 100.000 habitantes (74/100.000 varones y 8,9/100.000 mujeres).

Dichos datos revelan un aumento del número de casos respecto al anterior estudio epidemiológico realizado por la misma SOCALPAR²⁵ en 1997 cuando se diagnosticaron 1015 casos en toda Castilla y León , así como un incremento de 0,7 años en la edad media de diagnóstico, un aumento claro del porcentaje de mujeres fumadoras (que ha pasado del 22 al 47%), un discreto aumento de las personas exfumadoras, una reducción importante de los tumores epidermoides (del 51 al 35%) y un incremento en los adenocarcinomas (de un 18 al 27%).

Las tasas de incidencia ajustadas a la población mundial estándar de los varones de Castilla y León del año 2007 se encuentran entre las más bajas de las referidas por los 11 registros españoles recogidos en las publicaciones de la IARC²⁶.

Se calcula que los costes totales anuales derivados de las enfermedades respiratorias en Europa ascienden a unos 100 billones de euros, de ellos el CP representa el 11% de los costes hospitalarios totales y el 2% del número total de días laborables perdidos en la Unión Europea. Abal Arca *et al*²⁷ realizaron en 2003 un estudio prospectivo para valorar cuál era el gasto necesario para llegar al diagnóstico de CP, ya fuera mediante citohistología o por criterios clinicorradiológicos. El coste total invertido fue de más de 700.000 euros en pacientes ingresados y de 190.000 en los que se realizó el estudio de manera ambulatoria. El coste medio de los CPNM es claramente superior al de los CPM (5.070 frente a 3.692 euros), y en estadios avanzados más que en los iniciales. El coste medio de las pruebas diagnósticas es significativamente mayor en estadios precoces y en los pacientes ambulatorios, debido a que es necesario realizar un mayor número de pruebas y más costosas para determinar si el caso es subsidiario de tratamiento quirúrgico.

Diferenciación histológica

Cuando hablamos de CP en general, se incluyen dos estirpes celulares cuyo tratamiento y pronóstico son muy diferentes: el carcinoma de pulmón microcítico o de células pequeñas (CPM) y el no microcítico (CPNM). El CPM supone sólo un 20%²⁸

INTRODUCCIÓN

de todo el CP que se diagnostica, pero es el subtipo más letal. El 5% de estos tumores se presentan como un nódulo pulmonar solitario en una radiografía de rutina a un enfermo asintomático²⁹. Estos casos se diagnostican con cierta frecuencia en el propio acto quirúrgico. Para estos pacientes, la resección completa con linfadenectomía de estadificación y un régimen de quimioterapia postoperatoria les puede ofrecer hasta un 67,7% de supervivencia estimada a los 5 años³⁰. Sin embargo, en la mitad de los casos el tumor ya está diseminado en el momento del diagnóstico³¹.

En el estudio de Santos-Martínez *et al*³² de 2005, en el que compara los datos de estadificación entre dos poblaciones de pacientes con CPNM registradas entre 1998 y 2002 con los registrados entre 1978 y 1981. En el momento del diagnóstico presentaron afectación sólo localizada en el 22% de los casos, al igual que sus controles históricos. Por el contrario, sí se observó un incremento en la afectación regional (11,7% frente al 35,7%) y una disminución significativa de los casos de enfermedad diseminada (del 65,9 al 42,5%). En trabajos recientes parece observarse un incremento de los casos de enfermedad localizada respecto a lo descrito por este autor, siendo actualmente de entre un 27³³ y un 37%³¹ de estadios I al diagnóstico. La presencia de metástasis oscila entre el 22,6³⁴ y el 42,5%³². Si se agrupan los CPNM con enfermedad localmente extendida o diseminada, los porcentajes rondan el 50%³¹.

Mortalidad

Cada año 13,8 millones de personas mueren en el mundo debido al CP, lo que supone un 18,2% de todos los fallecimientos por causas oncológicas³⁵.

Según el EURO CARE 4³⁶, en España fallecen unas 18.000 personas al año por su causa, unos 16.000 hombres (el 27% de todas las muertes por cáncer y el 8,3 % del total de muertes), y unas 2.000 mujeres (el 6% de las muertes por cáncer y 1,2 % del total de muertes). Los últimos datos recogidos en nuestro país hablan de 19.948 muertos en 2007 por CP.

A nivel mundial³⁶, el cáncer de pulmón es la primera causa de muerte por cáncer entre los hombres (22,3% del total de fallecimientos por tumores malignos) y la segunda entre las mujeres, tras el cáncer de mama (11,3% del total de muertes por cáncer). Mientras que en los hombres disminuye la mortalidad por cáncer de pulmón en

INTRODUCCIÓN

la mayoría de los países occidentales (al tiempo que disminuye el número de fumadores), en muchos países europeos y en Norteamérica, la mortalidad por cáncer de pulmón femenino ya supera a la del cáncer de mama (USA, UK, Canadá, Dinamarca).

En España³⁶, la situación es distinta. Aunque también es la primera causa de muerte por cáncer en el hombre, seguido del cáncer colorrectal y el de próstata, en el caso de las mujeres ocupa sólo el sexto puesto como causa de mortalidad por cáncer. El tumor más mortal en las mujeres en España continúa siendo el de mama, seguido del cáncer colorrectal.

Así, la mortalidad en España, comparada con el resto del mundo, se puede considerar alta para el sexo masculino (tasa ajustada mundial en 2002: 49,2), sólo superada por los países de Europa del Este y, como sucede con la incidencia, su tendencia es a estabilizarse desde mediados de los años 90. En cambio, en el sexo femenino la mortalidad es de las más bajas del mundo (tasa ajustada mundial en 2002: 4,7), aunque como sucede con la incidencia, aumenta rápidamente desde los años 90. En el conjunto de Europa, las tasas de mortalidad por cáncer de pulmón femenino aumentaron un 16% en los años 1990-2000 (de 9,6 a 11,2), mientras que en España, en ese mismo periodo aumentaron un 30,5% (de 3,8 a 4,7), y se estima que continúen aumentando a un ritmo similar

A través de los certificados de defunción enviados al INE, las cifras de fallecimientos por CP de 2007 en Castilla y León sumaron un total de 1034 varones y 164 mujeres. Analizando nuevamente las cifras de mortalidad del INE referidas a Castilla y León³⁷, para los años que se encuentran entre 1997 y 2007 se aprecia un aumento progresivo de los fallecimientos en los varones hasta 2004, con una estabilización posterior, y una ya comentada clara tendencia ascendente en el número de fallecimientos por CP en las mujeres.

Los tumores de pulmón, hígado, páncreas y esófago, son los tipos de cáncer con peor pronóstico, en España y en el resto del mundo, debido a la agresividad del tumor y a la dificultad de realizar un diagnóstico precoz. Desafortunadamente, la mayoría de los pacientes, en el momento del diagnóstico ya presentan un cáncer de pulmón avanzado (estadios IIIB o IV), lo que determina el mal pronóstico de esta enfermedad³⁸.

INTRODUCCIÓN

Del total de pacientes con cáncer de pulmón, sólo un 40% está vivo un año después del diagnóstico, y sólo un 12% a los cinco años (supervivencia relativa, ajustada por edad en base a las otras causas de muerte en una población similar, es decir, eliminando pacientes que hubieran igualmente muerto por otras causas), de acuerdo con los resultados recientemente publicados del estudio EUROCORE-4³⁹.

La supervivencia en Europa ha mejorado en la última década (6% para casos diagnosticados entre 1980 y 1985, y 12,4% para los diagnosticados entre 1990 y 1994), y se espera que esta tendencia continúe⁴⁰. En España, esta tendencia al alza de la supervivencia en los enfermos de cáncer de pulmón también se ha confirmado.

Los últimos datos disponibles colocan la supervivencia del cáncer de pulmón en España en el 10,7%, similar a la media europea, que es de un 12%. Esto significa que, según los últimos datos publicados (EUROCORE-4), un 10,7% de los pacientes que sufren un cáncer de pulmón sobreviven más de 5 años³⁹. Se trata de una supervivencia global, sin tener en cuenta edad, tipo histológico o fase de la enfermedad.

En la actualidad, el incremento del CP en los países industrializados ha hecho que la actividad de muchas unidades de cirugía torácica se centre en su tratamiento. En nuestro hospital, el 40% de la actividad quirúrgica programada está relacionada con este diagnóstico y el 86,5% de las lobectomías y neumonectomías que se realizan son por CP.

1.1.A. TABACO, EPOC Y CÁNCER DE PULMÓN

Tabaco

Entre el 80-90% de los cánceres de pulmón se dan en fumadores, o en personas que hayan dejado de fumar recientemente³⁸.

El cáncer de pulmón era muy infrecuente antes del hábito tabáquico, y al menos hasta 1791 no se la consideró una entidad patológica de importancia⁴¹.

INTRODUCCIÓN

No fue hasta 1819 cuando se publicó la relación de las características más resaltables del CP, una enfermedad que para entonces era difícil diferenciar de la tuberculosis⁴².

En 1878 el CP representaba el 1% de las neoplasias objetivadas en las autopsias. La cifra se elevó a un 10-15% en la primera parte del siglo XX⁴³. Hasta 1912 sólo se contaba con 374 casos publicados en la literatura médica. En 1926 el CPM fue reconocido por primera vez como una entidad maligna, diferente a todos los demás tipos de CP⁴⁴. Al revisar estos estudios se demuestra un aumento en la incidencia de CP durante las autopsias de un 0,3% en 1852 a un 5,66% en 1952.

Fue el médico alemán Fritz Lickint quien en 1929 relacionó por primera vez el CP con el consumo de cigarrillos, hecho que conllevó una impresionante campaña antitabaco en la Alemania nazi⁴⁵.

Un estudio iniciado en la década de los 50 por médicos británicos detectó la primera conexión epidemiológica sólida entre fumar y el CP. Como resultado de la misma, los EEUU comenzaron campañas públicas sobre los efectos dañinos de fumar cigarrillos⁴³.

La causa más común del CP es el tabaquismo, siendo el 95% de los pacientes fumadores o exfumadores. En aquellos que nunca fumaron, la aparición del CP es resultado de una combinación de factores, tales como la exposición laboral⁴⁶ (al gas radón⁴⁷, al asbesto)⁴⁸, la contaminación atmosférica^{49,50}, el humo del tabaco de los fumadores^{51,52} (fumadores pasivos), y especialmente a factores genéticos⁵³. Recientemente han visto la luz los resultados preliminares de una investigación en el *British Columbia Cancer Research Center* de Vancouver que asegura que los no fumadores presentan el doble de anomalías genéticas que los fumadores, y que el desarrollo de un CP en ellos estaría directamente relacionado con esta inestabilidad genómica. Al parecer muchos de los pacientes con CP que nunca fumaron presentan una mutación en el gen EGFR (*epidermal growth factor receptor*)⁵⁴.

El consumo de tabaco es hoy en día la principal causa prevenible de enfermedades y muerte en el mundo. Está directamente relacionado con el 24% de las

INTRODUCCIÓN

muerres en varones y el 7% de mujeres en el mundo. Y lo peor está por llegar, cuando los jóvenes que fuman actualmente alcancen la mediana edad, hasta que llegue ese día, 10 millones de personas ya habrán fallecido a causa del tabaco. Aproximadamente 500 millones de fumadores actuales pueden esperar morir a causa de él⁵⁵.

Fumar hace que se modifiquen las causas más probables de muerte por edades y sexo⁵⁶. El tabaco será el responsable del fallecimiento de la mitad de las personas que lo consuman. Para los hombres de 50 años que nunca han fumado, la muerte por enfermedades del corazón representa la principal causa de muerte. Para los que fuman, la probabilidad de morir de CP es del mismo orden de magnitud que la posibilidad de morir de enfermedades del corazón, y después de los 50 años, es aproximadamente 10 veces mayor que la probabilidad de morir de cáncer de próstata o de colon. Para las mujeres que nunca han fumado, los riesgos de muerte por cáncer de mama o por enfermedad cardíaca son similares hasta los 60 años, desde esta edad en adelante, las enfermedades del corazón representan la principal causa de muerte. Para las que sí fuman, la probabilidad de morir por enfermedades cardíacas o cáncer de pulmón es superior a la probabilidad de morir por cáncer de mama.

La pérdida de años de vida debida al hábito tabáquico oscila entre los 5,1⁵⁷-8⁵⁵ años según las series. Dicho de otra forma, las consecuencias del tabaquismo sobre la probabilidad de morir son similares al efecto de la adición de 5 a 10 años a la verdadera edad cronológica⁵⁶.

La estimación del coste de la mortalidad prematura por tabaco es un elemento clave en el análisis coste-beneficio en dichas políticas, nace de ahí el concepto de la estimación del Valor Estadístico de la Vida (VEV). Según Corbacho *et al*⁵⁸, cada paquete de tabaco consumido por un fumador supondrá un coste en sanidad de 78 euros si es varón y de 54 euros si se trata de una mujer⁵⁶.

La primera estimación de la prevalencia del hábito tabáquico en España se hizo en 1978, el 54% de los varones y el 16,5% de las mujeres llevaban más de 8 años fumando de manera regular⁵⁹. Las mujeres empezaron a fumar en los años 70, fruto de factores socioculturales y la cifra fue creciendo en relación a los movimientos por la igualdad femenina, la incorporación al mundo laboral y la seducción de la industria del

INTRODUCCIÓN

tabaco. En los estudios que se realizaron en los años siguientes hasta 2003 se apreciaba que la diferencia de prevalencia entre hombres y mujeres era cada vez menor (37,6% en los varones y 24,7% en las mujeres)²¹. Y no se conseguirá un control de la epidemia de CP femenino hasta que no se frene el número de mujeres jóvenes fumadoras⁶⁰, que está colocando a nuestro país en la cabeza de prevalencia de mujeres fumadoras a nivel mundial⁶¹.

Complejos procesos inflamatorios y alteraciones en el sistema inmune⁶² son los responsables de las enfermedades más frecuentemente inducidas por el tabaco: el CP, la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) y las enfermedades cardiovasculares⁶³ (ECV). Todas estas entidades pueden coexistir y deben ser investigadas y valoradas en todos los enfermos susceptibles de intervenir de CP.

Desde un punto de vista anestésico-quirúrgico, la asociación existente entre tabaco, EPOC y enfermedad cardiovascular aumenta el riesgo de cualquier procedimiento⁶³.

A través de algunos estudios se ha intentado determinar si el origen de las complicaciones residía en el hábito de fumar o en la presencia de alteraciones obstructivas en el pulmón. Poe *et al*⁶⁴, en un estudio prospectivo realizado con pacientes de cirugía general, encontraron que el riesgo de tener complicaciones postoperatorias aumentaba, sobre todo, con la presencia de unas pruebas de función respiratoria (PFR) alteradas. La incidencia de complicaciones era del 1,6% en los no fumadores con PFR normales y del 4,7% en los fumadores con PFR normales. Cuando además, estaba presente alguna alteración de las vías aéreas, el porcentaje de complicaciones era del 16,5% y si el paciente era fumador, se comprobó que este porcentaje aumentaba hasta el 22%.

El tabaco puede matar de 24 maneras distintas⁵⁵:

A. En el plano oncológico, fumar es causa directa de cánceres de cavidad oral, esófago, estómago, páncreas, laringe, vejiga, hígado, riñón, leucemia, y por supuesto, cáncer de pulmón. El tabaco causa CP en un 10-15%⁶⁵ de los fumadores activos. Múltiples estudios epidemiológicos han demostrado que existe una relación

INTRODUCCIÓN

entre fumar cigarrillos y desarrollar cáncer en otras localizaciones distintas al pulmón. Su incidencia es menor que el pulmonar, pero una vez que desarrollan la primera neoplasia tienen aumentado el riesgo de tener un segundo primario también relacionado con el tabaco⁶⁶.

La *American Thoracic Society* publicó en 1996 un artículo en el que estimaba el riesgo de padecer CP según la intensidad del hábito tabáquico⁶⁶. Un fumador de más de 40 cigarrillos diarios tendría el doble riesgo de desarrollar CP que un fumador de 20 ó menos cigarrillos. Oga *et al*⁶⁷ observaron que existe relación entre el índice de tabaquismo (paquetes-año) y la mortalidad⁶⁷.

B. A nivel cardiovascular⁶⁸: la nicotina produce un aumento de la agregación plaquetaria que conduce a un estado de hipercoagulabilidad, una disminución del aporte de oxígeno (DO₂), vasoconstricción coronaria y periférica, hipertensión, y un aumento del trabajo miocárdico. Los componentes del humo del tabaco inducen también alteraciones en los niveles de endotelina-1, colesterol, triglicéridos, lipoproteínas, proteína C reactiva (PCR), óxido nítrico, fibrinógeno y ácido úrico⁶⁹. La proliferación endotelial, el aumento de la trombogenicidad de la sangre, la potenciación de la respuesta inflamatoria y del estrés oxidativo desembocan en un aumento del desarrollo de aterosclerosis a distintos niveles⁷⁰.

Un fumador tiene entre 2 y 4 veces más enfermedad coronaria (EC) que la población no fumadora, lo que aumenta el riesgo de sufrir uno o más infartos agudos de miocardio (IAM) y de fallecer por muerte súbita⁷¹.

El estudio INTERHEART⁷² aportó una evidencia indicativa del riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM) no mortal asociado al tabaquismo, demostrando que éste aumentaba con los incrementos en el consumo diario. El tabaquismo está relacionado también con un aumento del riesgo de muerte súbita cardíaca (riesgo relativo del 2,3 respecto a los no fumadores)⁷³ y, contribuye entre el 12 y el 14%⁷⁴ al total de las muertes por ictus. La intensidad en el consumo va a relacionarse también con las tasas de desarrollo de aneurismas de aorta abdominal⁷⁵.

INTRODUCCIÓN

Según un metaanálisis publicado por la *Cochrane* en 2004, el abandono del hábito tabáquico en estos pacientes condiciona una disminución del 36% en el riesgo relativo en la mortalidad (más de lo que se lograría con la corrección de los niveles alterados de colesterol) en comparación a los que continúan fumando. Asimismo, se reduce la posibilidad de padecer un IAM no letal en un 32%⁷⁶.

La enfermedad vascular periférica (EVP) se manifiesta a menudo tardíamente, con frecuencia cuando aparecen síntomas como la claudicación intermitente. Las probabilidades de una EVP asintomática aumentan al triple en los fumadores activos respecto a los no fumadores⁷⁷. El tabaquismo acelera la progresión de la EVP, de tal manera que los fumadores con EVP tienen una tasa de amputaciones que duplica la de los no fumadores⁷⁸.

C. En el sistema inmune el humo del cigarrillo ocasiona un incremento de citoquinas proinflamatorias como el TNF-alfa, IL-1, IL-6, IL-8, GM-CSF⁷⁹, y una disminución de los niveles de citoquinas antiinflamatorias, como la IL-10. Aumenta la IgE, favoreciendo así el desarrollo de enfermedades atópicas y asma. La activación de los macrófagos y las células dendríticas, están vinculadas en el desarrollo de trastornos autoinmunes como la artritis reumatoide y el lupus⁸⁰.

D. A nivel pulmonar, fumar altera tanto la estructura como la función de las vías respiratorias centrales y periféricas, alveolos, capilares y su inmunidad⁶⁶.

En el epitelio bronquial, cambios metaplásicos y displásicos se acompañan de una expresión elevada de moléculas de adhesión y de la secreción de citocinas con capacidad para estimular al sistema inmune (SI). Se producen numerosos cambios en la población de macrófagos pulmonares, con un deterioro de la capacidad fagocítica y en la presentación de antígenos. La exposición crónica al humo incrementa la producción de metaloproteinasas por los macrófagos y de enzimas proteolíticas por los neutrófilos, que causan destrucción de la pared alveolar. Dejar de fumar es el método más efectivo para el tratamiento de estas alteraciones, aunque cuando ya existen cambios inmunológicos del pulmón nunca serán del todo reversibles⁶². Es decir, parece que el desequilibrio entre la actividad proteolítica y antiproteolítica normal del pulmón podría ser una de las causas del desarrollo de EPOC en los pacientes fumadores.

EPOC

Todas las alteraciones que hemos ido reseñando desembocarán en el hecho de que, según las series, entre un 20⁸¹-50%⁸² de los fumadores desarrollen EPOC. Aunque el tabaco produce cambios inflamatorios en las vías respiratorias de todos los fumadores⁸³, aquellos que desarrollan EPOC parecen ser más susceptibles genéticamente a los efectos del humo del tabaco^{84,85}. No está claro por qué ciertos fumadores desarrollan una alteración pulmonar significativa mientras que otros no lo hacen.

Pero incluso en pacientes con un grado bajo de enfisema y escasa obstrucción al flujo aéreo, el riesgo de CP puede ser muy elevado⁸⁶. Cohen *et al*⁸⁷ en un estudio epidemiológico, encontraron que el CP y la EPOC son más frecuentes entre familiares en primer grado de personas que padecen estas enfermedades, sean los familiares fumadores o no, lo que les llevó a sugerir que el CP y la EPOC comparten un mismo factor patogénico⁸⁷.

Por todo ello, la EPOC es un importante factor de riesgo independiente⁸⁸ para el desarrollo de CP. Las infecciones pulmonares que causan episodios de exacerbación en estos pacientes causan inflamación⁸⁹. Estos procesos inflamatorios contribuyen a la carcinogénesis pulmonar⁹⁰ al producir radicales de oxígeno y aumentar la cantidad de nitrógeno, incrementar la producción celular, regular al alza los fenómenos de apoptosis y estimular la angiogénesis^{90,91}. Las infecciones también promueven la remodelación de las vías respiratorias, pudiendo así contribuir a la aparición de la displasia⁹².

Young *et al*⁸⁸ publicaron en 2009 un estudio donde concluyeron que la prevalencia de EPOC es también mayor en el paciente con CP. En un estudio prospectivo que realizaron Lange *et al*⁹³ en el que seleccionaron aleatoriamente a 14000 personas en Suecia que siguieron durante 10 años, vieron que la prevalencia del CP aumentaba al crecer la alteración ventilatoria y la presencia de hipersecreción mucosa. Y que el tipo de población que fallecía por CP se caracterizaba por ser varones, fumadores importantes y durante bastante tiempo, con hipersecreción mucosa y con alteración obstructiva crónica al flujo aéreo. Posteriormente Nomura *et al*⁹⁴, corroboraron la relación inversa y significativa entre el valor del FEV1% y el desarrollo del CP, ajustando el riesgo relativo por edad y hábito tabáquico. Para el grupo de

INTRODUCCIÓN

FEV1% más bajo ($FEV1\% \leq 84,5$) el riesgo de desarrollar un CP fue 2,1 veces superior al riesgo del grupo con mejor FEV1% ($FEV1\% \geq 103\%$).

De todo lo anterior se deduce la importancia del seguimiento de los pacientes fumadores con la función ventilatoria alterada, pues nos puede ayudar a identificar precozmente a pacientes con alto riesgo de padecer CP y, si aparece, poderlos tratar adecuadamente para mejorar su evolución postoperatoria.

La EPOC ha sido siempre una enfermedad más frecuente entre los varones, hasta 3,5 veces más que en la mujer⁹⁵. No obstante, en los últimos años hemos asistido a un aumento progresivo de su prevalencia entre las mujeres, especialmente en los países occidentales. Por desgracia, España se encuentra entre los primeros puestos del mundo en lo que se refiere al consumo de tabaco entre las mujeres⁶¹.

Algunos datos de la literatura médica indican que la mujer puede tener mayor susceptibilidad a los oncogenes, presentar mayor gravedad e incluso mayor mortalidad asociada a la EPOC que los hombres⁹⁶. Entre las razones se encuentran una mayor susceptibilidad genética a las aberraciones metabólicas fruto del tabaquismo, como las mutaciones específicas en los genes p53, CYP1A1, GSTM1 y K-Ras, unido a una menor capacidad para reparar los daños en el ácido desoxirribonucleico (ADN)^{97,98}. Además, las fumadoras presentan diferencias en la respuesta bronquial a los estímulos, en el calibre de los mismos, en el metabolismo de la nicotina por el citocromo p450, y en la capacidad de reparación del ADN⁹⁹. Con todo ello, las mujeres presentarán mayor prevalencia de síntomas, mayor hiperreactividad bronquial, peor respuesta a los tratamientos, más exacerbaciones, peor respuesta a la oxigenoterapia, más malnutrición y síntomas depresivos concomitantes¹⁰⁰. A pesar de estas diferencias, las guías actuales de diagnóstico y tratamiento son las mismas para ambos sexos. Sería importante que los profesionales reconocieran estas diferencias por sexo y optimizar mejor así el seguimiento y el diagnóstico de la enfermedad.

Se ha demostrado que, a partir de los 40 años, la incidencia de EPOC en fumadores es entre 1-2 de cada 100/año, mientras que entre los no fumadores es de 1-2 por cada 1.000/año. Del mismo modo, Guerra *et al*¹⁰¹ demostraron que padecer síntomas de EPOC antes de los 50 años, predecía el desarrollo de limitación al flujo

INTRODUCCIÓN

aéreo más severa y aumento de la mortalidad. En este rango de edad, se determinó que el desarrollo de la EPOC ese asociaba con un aumento de IL-8 y PCR en suero.

Son necesarios estudios de calidad para conocer el verdadero impacto de la EPOC en nuestra sociedad¹⁰², ya que en la mayoría de ellos, la prevalencia estimada depende de la definición que se use para el diagnóstico. En el caso de la EPOC se han utilizado diversos enfoques. Así, el diagnóstico basado en criterios médicos conlleva una menor prevalencia¹⁰³, el fundamentado en síntomas respiratorios, una prevalencia más elevada, y el diagnóstico basado en una espirometría, arroja una prevalencia intermedia¹⁰⁴. Esta disparidad de criterios pueden causar una infraestimación de la prevalencia, el índice de hospitalización y las muertes⁸¹.

Con la publicación las pautas de la “*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*” (GOLD)¹⁰⁵, se aceptó el requisito de la espirometría posbroncodilatadora para establecer el diagnóstico de EPOC, que ya se ha convertido en el método de referencia. Las guías de EPOC ATS/ERS recomiendan un cociente entre el FEV₁ y la capacidad vital forzada (CVF) tras broncodilatador <70% para confirmar el diagnóstico de EPOC. Posteriormente, el FEV₁, expresado como porcentaje del predicho, según la edad, el sexo y la talla, representa la gravedad de la enfermedad. De esta manera, una EPOC leve se define como un cociente FEV₁/CVF posbroncodilatador <70% y un FEV₁ >80% del predicho. La EPOC moderada corresponde a valores de FEV₁ del 50-80%, la grave a valores del 30-50%, y la muy grave corresponde a menos del 30%¹⁰⁶. Se sabe que el envejecimiento normal del sistema respiratorio provoca una reducción de este parámetro. Así que a partir de los 70 años, los puntos de corte utilizados para diagnosticar la EPOC deberían corregirse por la edad, para evitar sobrediagnósticos¹⁰⁷.

La EPOC se caracteriza por una obstrucción al flujo aéreo acompañada de síntomas tales como tos crónica, disnea de esfuerzo, expectoración y sibilancias¹⁰⁸. Estos síntomas pueden ocurrir en conjunto con una hiperreactividad bronquial, que puede ser parcialmente reversible. Aún cuando la EPOC es un término muy amplio y se refiere a una condición que se desarrolla de manera progresiva como resultado de dos procesos patológicos, la bronquitis crónica y el enfisema¹⁰⁹.

INTRODUCCIÓN

La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) puso en marcha el primer estudio español para el estudio de la EPOC de base poblacional, el estudio IBERPOC¹¹⁰. Su objetivo era conocer los aspectos fundamentales de la epidemiología de la EPOC a fin de mejorar el diagnóstico y poder realizar un tratamiento más efectivo de la enfermedad. Lo más destacable de la información arrojada por este estudio es la deficiente valoración que existía previamente de los pacientes, con hasta un 75% de ellos sin diagnosticar (78,2% de los casos confirmados por espirometría no tenían diagnóstico previo de EPOC), y sólo un 19% de los conocidos sometidos a tratamiento¹¹¹. Es importante reseñar que este hecho sucedía también en los casos más afectados ($FEV_1 < 50\%$), donde solamente recibían tratamiento la mitad de los pacientes. Este hecho concurre por una falta de interés del paciente por acudir al médico y por una falta de utilización de espirometrías en el diagnóstico y seguimiento de esta enfermedad⁹⁵. La tasa de infradiagnóstico disminuía si el paciente vivía en un área urbana, era varón, tenía más de 60 años, un elevado nivel educacional, fumaba más de 15 paquetes-año o presentaba síntomas de bronquitis crónica¹¹².

Es necesario un mayor nivel de concienciación para la detección de estos casos “ocultos”. El uso de cuestionarios o la realización periódica de espirometrías a los fumadores en atención primaria permitirían un diagnóstico temprano, un seguimiento fidedigno de los ya enfermos, y un adecuado tratamiento¹¹³. En un estudio realizado por Canals-Borrajo *et al*¹¹⁴ se seleccionó un grupo de fumadores entre 40-65 años que acudían a la consulta rutinaria de atención primaria y se les realizó una espirometría. El 22,5% de los que presentaron alteraciones en el resultado de la prueba fueron diagnosticados de EPOC (48,7% estadio I y 41% estadio II, según los criterios GOLD). En estos pacientes los síntomas no se correlacionaban necesariamente con el grado de obstrucción.

Basándose en los criterios diagnósticos promulgados por la GOLD, se publica en 2007 el estudio EPISCAN¹¹⁵, que estimó que la prevalencia de EPOC en España era del 10,2% en la población entre 40 y 80 años. En hombres, la prevalencia fue mayor (15,1%) que en mujeres (5,6%). Dichas cifras aumentaban de manera directamente proporcional a la edad (sobre todo a partir de los 70 años), la cantidad de tabaco consumida (más del 70% de los casos se debían a tabaquismo previo), y el bajo nivel

INTRODUCCIÓN

educacional. Solamente un 26,9% de los casos identificados de EPOC tenían diagnóstico previo, aunque ya en estadios muy precoces de la enfermedad se objetivaba un empeoramiento en la calidad de vida y en las actividades de la vida diaria.

Según Rennard *et al*¹¹⁶, una situación similar se vive en Norte América y resto de Europa, donde una alta proporción de pacientes con EPOC presentan limitaciones en sus actividades de la vida cotidiana, faltan frecuentemente a su trabajo (45,3% aseguraba haber perdido días de trabajo en el año anterior), están infratratados y hacen un uso asiduo de los servicios sanitarios (13,8% había acudido a urgencias alguna vez en el último año). Existe también una importante disparidad entre la percepción de la gravedad que el paciente tiene de su enfermedad y la severidad real de ésta. Incluso casi el 40% de los que tienen una dificultad respiratoria tan grande que les impide salir de casa se describen a si mismos como pacientes leves o moderados.

El proyecto BOLD¹¹⁷ intenta estimar la prevalencia de la EPOC en los 5 continentes, así como medir la carga social y económica de la enfermedad. Los resultados de 12 países publicados en 2008 determinaron una prevalencia media mundial de la EPOC del 10,1% (ES, error estandar 4,8%), doble en varones que en mujeres.

El coste sanitario que generan estos pacientes se analizó en un estudio de Miravittles *et al*¹¹⁸ de 2003. En él se estima que el coste del anual de cada paciente EPOC en nuestro país se estima en 1876 dólares, de los cuales: 44% se dedican a hospitalización, 41% a medicación y 15% a visitas clínicas y pruebas diagnósticas. Eso equivale al doble de los gastos que genera un paciente asmático, lo que supone un gran problema económico para la sociedad.

Efectos del abandono del hábito tabáquico

Según las recomendaciones dadas en la reunión de Expertos en Cáncer en Helsinki⁵⁵ en 1996, nunca es tarde para dejar de fumar. Se han demostrado los beneficios, en cuanto a la mejora de la morbimortalidad, tras el abandono del hábito

INTRODUCCIÓN

tabáquico, en las principales patologías relacionadas con él. Según Boyle *et al*⁵⁵, aquellos médicos que dejaron de fumar, incluso los de mediana edad, experimentaron una sustanciosa mejoría en su esperanza de vida. Godtfredsen *et al*¹¹⁹ analizaron las causas de morbimortalidad en pacientes con EPOC tras dejar de fumar. Concluyeron que dejar de fumar reducía el ritmo acelerado de deterioro de la función pulmonar y mejoraba la supervivencia en comparación con seguir fumando, incluso cuando ya se había desarrollado una EPOC severa.

Dejar de fumar aporta beneficios cardiovasculares tanto a corto como a largo plazo. En las primeras 24 horas ya se objetiva una reducción de las concentraciones de carboxihemoglobina. La concentración plasmática de fibrinógeno disminuye rápidamente en las 2 semanas siguientes al abandono del tabaco¹²⁰, y el recuento leucocitario también desciende, y los perfiles lipídicos mejoran en 3 meses con la abstinencia del tabaco¹²¹. Dejar de fumar está relacionado también con una disminución significativa del volumen plaquetario medio, una disminución de la agregación plaquetaria y un aumento del adenosín monofosfato (AMP) (asociado a una inhibición de la actividad plaquetaria) en 4 semanas^{122,123}. A largo plazo, el riesgo de IAM se reduce a la mitad⁷² en unos pocos años. En los pacientes con patología coronaria preexistente, esta reducción del riesgo es aún más rápida¹²⁴. Los exfumadores presentan una disminución del riesgo de ictus no mortal¹²⁵ y, además, dejar de fumar reduce la progresión de la EVP¹²⁶.

Baser *et al*¹²⁷ evaluaron en 2006 el efecto del tabaco ya consumido y de la actitud de los pacientes que acuden para valorar la reseccabilidad de su tumor respecto al hábito tabáquico. Un 45% de ellos eran fumadores en ese momento (sólo la mitad lo dejaron al conocer el diagnóstico), un 48% eran exfumadores y un 7% nunca había fumado. No se hallaron diferencias en cuanto a la supervivencia, pero independientemente de la edad, sexo, raza, tipo de tratamiento y comorbilidades, sí se evidenció una mejoría estadísticamente significativa en el *performance status* (PS) de los pacientes que habían dejado de fumar al conocer que padecían CP respecto a los que continuaron con el hábito. De esta manera, a los 6 meses de seguimiento tras el diagnóstico, el *performance status* de los que habían abandonado el tabaco había mejorado en el 77,2% de ellos, mientras que en ese mismo período de tiempo, más de la

INTRODUCCIÓN

mitad de los que seguían fumando (57%) tenían un PS peor. A los 12 meses de seguimiento las diferencias se hacían aún más patentes, en el grupo de fumadores el 65% de los pacientes mostraba un empeoramiento de su PS frente a sólo un 31% en el grupo de los no fumadores.

Dejar de fumar después del diagnóstico de CP en estadio precoz mejora el pronóstico, según lo publicado en una reciente revisión sistemática de la literatura⁸⁸⁰. Ya sólo por este motivo, los pacientes con indicación de resección quirúrgica deben ser animados a dejar de fumar y a someterse a las intervenciones necesarias para conseguirlo, teniendo especialmente en cuenta que aquellos que han abandonado el hábito tabáquico antes de la operación tienen más probabilidad de dejar de fumar definitivamente que los que lo hacen después de la cirugía⁸⁸¹.

Además de este beneficio en la supervivencia, seguir fumando antes de la intervención multiplica por seis el riesgo de complicaciones de la resección pulmonar⁸⁸². Este efecto, en mayor o menor grado, también lo han encontrado otros autores en estudios retrospectivos uni o multistitucionales^{883,884}. Mason *et al*¹²⁸ evaluaron los riesgos de muerte hospitalaria y complicaciones respiratorias en relación con los plazos en los que los pacientes habían dejado de fumar en un estudio realizado en base a 7.990 resecciones primarias por CP. La mortalidad hospitalaria global fue del 1,4%, 1,5% entre los pacientes que siguieron fumando, frente al 0,39% entre los que no. La prevalencia total de complicaciones pulmonares fue de 5,7%, 6,2% entre los fumadores activos en el momento de la intervención y 2,5% en aquellos que ya no fumaban. Concluyeron que los riesgos de muerte hospitalaria y las complicaciones pulmonares, después de una resección de CP, se incrementan si se fumaba hasta el momento de la intervención y se mitigan lentamente si habían abandonado el hábito tabáquico antes de la intervención, aunque existen otros trabajos donde no se encuentran diferencias tan claras.

Después de la publicación de un estudio de cohortes en el que se describía un aumento del riesgo respiratorio en pacientes que habían disminuido el consumo tabáquico en las dos semanas previas a una intervención ortopédica, algunos autores sugirieron que toda cirugía mayor debería posponerse hasta constatar una abstinencia

INTRODUCCIÓN

del tabaco de al menos 4 semanas. Este efecto paradójico no se ha objetivado en pacientes intervenidos de CP⁸⁸²⁻⁸⁸⁴, y por lo tanto, no parece necesario demorar la cirugía. No obstante, algunos autores recomiendan una abstinencia tabáquica de al menos 4 semanas antes de una resección pulmonar⁸⁸⁵⁻⁸⁸⁷.

Así que incluso cuando el paciente ya padece un CPNM, hay diferencias en las características clínicas, respuesta al tratamiento y supervivencia entre los fumadores y los no fumadores. Comparando dichas características, Chee-Keong *et al*¹²⁹ publicaron un estudio retrospectivo en el que observaron que los pacientes con CP que habían sido fumadores eran más mayores en el momento del diagnóstico (hasta 8 años más), y presentaban una mayor pérdida de peso. Asimismo, se observaron peores puntuaciones en la escala del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) entre los fumadores, aunque no resultaban estadísticamente significativas. A pesar de las diferencias mutacionales conocidas, no se han detectado diferencias entre ambos en lo que se refiere a la respuesta al tratamiento quimioterápico ni a la supervivencia, el CPNM es igualmente agresivo en ambos grupos.

Dejar de fumar continúa siendo la piedra angular del tratamiento de la EPOC, aunque el índice de éxito en los mejores programas no supera el 30%⁸¹. En nuestro país la tasa de abandono del hábito tabáquico es del 14%⁶¹.

El 2 de enero de 2011 entró en vigor la polémica nueva Ley Antitabaco 42/2010¹³⁰. Aún es pronto para saber si el aumento en las restricciones de lugares donde está permitido fumar se va a traducir en un descenso real del hábito tabáquico en España, pero sí disponemos de los datos sobre la ley que había regido en nuestro país hasta entonces, la Ley Antitabaco 28/2005¹³¹ que entró en vigor el 1 de enero de 2006. En sintonía con las actuaciones a nivel europeo se desarrolló una ley que regulaba la venta y consumo de tabaco, la prohibición de fumar en determinados espacios, la publicidad y la promoción del tabaco y elabora medidas de prevención y deshabitación del hábito tabáquico. La llegada de esta Ley redujo en 750.000 españoles el número de fumadores durante los años 2007-2008. Pero en la actualidad, esta cifra, lejos de seguir disminuyendo, se ha estancado, y en algunas comunidades autónomas, incluso ha aumentado¹³². Según datos de la Encuesta Europea de Salud 2009¹³³ publicados por el Instituto Nacional de Estadística, desde que se prohibió consumir tabaco en los centros

INTRODUCCIÓN

de trabajo, la proporción de personas que se declaran fumadoras ha aumentado un 6,68%, pasando del 29,5% en 2006 al 31,5% en 2009 en los mayores de 16 años. La distribución por sexos es del 32,5% en los hombres y del 22,2% en mujeres.

Son necesarios nuevos enfoques a la gestión de la epidemia mundial de tabaquismo: identificando a fumadores susceptibles, haciendo campañas de detección precoz de las consecuencias del hábito, aportando nuevas modalidades de tratamiento y modificando las actuales guías de valoración de riesgos en el paciente fumador⁶³.

Aunque los mecanismos no siempre sean bien conocidos, en la actualidad disponemos de información bastante precisa sobre los daños que fumar produce en el organismo, no sólo a nivel pulmonar. Ya que la mayoría de los pacientes que van a someterse a una resección por CP son o han sido fumadores, cobra especial importancia valorar en ellos el alcance real y global de las consecuencias de su hábito. Una exhaustiva valoración anestésica y quirúrgica previas a la intervención serán fundamentales para detectar precozmente patologías aún no conocidas y tratar adecuadamente las ya diagnosticadas. Todo ello con el objetivo de optimizar el estado del paciente y así disminuir el riesgo de complicaciones perioperatorias.

1.1.B OPCIONES TERAPÉUTICAS Y SUPERVIVENCIA EN EL CÁNCER DE PULMÓN

La supervivencia global del CP a los 5 años, expresada en tasas absolutas, no llega al 15% en ningún país, y permanece por debajo del 10% en muchas regiones europeas^{7,20}. Según el estudio español de Alonso-Fernández *et al*³³, tras un seguimiento de 3 años, la mediana de supervivencia de los pacientes con CP fue de 36,4 semanas, con un 9% de supervivencia para los CPNM y un 5,5% para los CPM. Y en un seguimiento a 5 años, en pacientes no seleccionados, se aporta una supervivencia inferior al 8%^{34,134}.

Los tres factores claves en la supervivencia a largo plazo de esta enfermedad son la extensión anatómica del proceso en el momento del diagnóstico, la posibilidad de realizar una resección completa, y el tipo histológico tumoral¹³⁵. La estadificación

INTRODUCCIÓN

preoperatoria es fundamental, ya que marcará la pauta terapéutica. Pero más importante aún es la estadificación que se obtiene tras la cirugía, puesto que es lo que dictará las probabilidades de supervivencia. La realización de una resección completa y linfadenectomía será el mejor complemento a las pruebas preoperatorias para la clasificación real del paciente¹³⁶.

El determinante principal para dicha supervivencia va a ser poder recibir un tratamiento quirúrgico con intención curativa, lo que implica estadios clínico-radiológicos más precoces y mejores condiciones clínicas por parte del paciente (edad, función pulmonar y comorbilidad).

Para la enfermedad localizada, la resección quirúrgica completa es, en la actualidad, el mejor tratamiento^{137,138}, al conseguir hasta un 54% de supervivencia global a los 5 años¹³⁹. Incluso algunos autores^{140,141} postulan ya hace tiempo una misma estrategia terapéutica con los CPM, que clásicamente se tratan con quimio-radioterapia, ya que se ha detectado un aumento de la supervivencia (de hasta 65 meses) en aquellos CPM a los que su estadio y estado clínico del paciente en el momento del diagnóstico les permite una resección tumoral completa¹⁴².

Sin embargo, aunque el tratamiento de elección sea la cirugía, la realidad nos dice que en muchas ocasiones el diagnóstico se realiza en fases avanzadas de la enfermedad, de tal manera que sólo accede a ella un 20%¹⁴³ de los CP. Y si nos centramos en los CPNM, en los que la cirugía tiene su mejor indicación, la cifra oscila entre 23³⁴ - 31,4%¹³⁴ en las series más recientes.

En cuanto a los pacientes intervenidos quirúrgicamente, la esperanza de vida parece haber mejorado algo, aunque de nuevo la comparación entre centros es difícil. Pfannschmidt *et al*¹⁴⁴ publicaron en 2007 un estudio retrospectivo de pacientes con CPNM. La supervivencia global a 5 años fue del 46,8%. De los que habían sido beneficiarios de una resección tumoral completa, la supervivencia a 5 años era de 50,7%. Asimismo, y mediante un análisis multivariante, confirmaron que el sexo y la histología eran factores pronósticos independientes para la supervivencia. Múltiples factores influyen en la supervivencia a largo plazo del CPNM tras una resección

INTRODUCCIÓN

quirúrgica, pero el estadio parece ser el más determinante. En la misma línea, Cerfolio *et al*¹³⁶ realizaron un estudio retrospectivo sobre todos los pacientes en estadio IA_p y IB_p de CPNM que fueron intervenidos en su centro a lo largo de 6 años consecutivos. Encontró unas tasas de supervivencia libres de enfermedad a los 5 años del 82% en los pacientes a los que se les hizo la resección pulmonar en un estadio IA_p y de 85% para los IB_p.

En 2005 ve la luz el estudio del japonés Goya *et al*¹⁴⁵. La novedad respecto a los publicados hasta la fecha residía principalmente en el enorme tamaño muestral (6.644 pacientes sometidos a resección por CP), el gran número de hospitales participantes (330 centros), el conciso período de tiempo en el que se realizó la recogida de datos (todos ellos fueron intervenidos durante el mismo año), y la gran variedad de ítems estudiados con la intención de establecer cuáles eran los factores que influían en el pronóstico del CP. La supervivencia global a 5 años de su serie según el estadio anatomopatológico fue del 52,6% (75,9% en estadio IA, 60,1% en IB, 59,9% en IIA, 42,2% en IIB, 29,8% en IIIA, 19,3% en IIIB y 20% en los estadio IV). La edad, el sexo, el tipo histológico y estadio anatomopatológico resultaron tener una influencia estadísticamente significativa sobre el pronóstico.

En los años noventa, aquellos casos sometidos a cirugía en los que se descubría la enfermedad extendida y no sospechada clínicamente, el tratamiento adyuvante postoperatorio (quimioterapia, radioterapia o quimio-radioterapia) no parecía ofrecer mayor supervivencia¹⁴⁶. En los últimos años el tratamiento quimioterápico ha experimentado algunos cambios, los cambios positivos son sobre todo referidos a una mejor tolerancia y menor frecuencia de efectos secundarios del tratamiento. Pero los avances en cuanto a la supervivencia han sido poco relevantes¹⁴³. A pesar de estos resultados tan limitados, el tratamiento quimioterápico ha aumentado, especialmente desde el año 1995. En ese año el *Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group*¹⁴⁷ publicó un metaanálisis que mostraba el beneficio clínico de la quimioterapia frente a otros tratamientos o actitudes más conservadoras. En el trabajo de Hernández *et al*¹³⁴, el porcentaje de pacientes que recibieron quimioterapia sola o asociada a radioterapia se había duplicado desde 1992 a 2002 (del 18,5 al 43,6%). Actualmente, los datos publicados sobre la aplicación de quimioterapia en CP oscilan entre 32^{31,32}-44%¹³⁴.

INTRODUCCIÓN

La radioterapia de inducción con intención curativa es la modalidad de tratamiento menos utilizada en pacientes con CP, oscilando su uso según las series del 3,6-14%¹³⁴. El tratamiento combinado con quimioterapia parece mejorar la supervivencia libre de enfermedad, pero no la incidencia de metástasis.

Se estima que en nuestro medio, las series no quirúrgicas, que reciben tratamientos con quimio o radioterapia exclusivamente presentan una pobre supervivencia alrededor del 7-12%³⁴. En 2010, Jiménez *et al*¹⁴⁸ publicaron un estudio retrospectivo de 157 pacientes en estadio IA en el que comparaban la supervivencia en aquellos que se sometieron a una resección quirúrgica frente a los que recibieron radioterapia acelerada en dosis altas hiperfraccionadas, porque rechazaron la cirugía o porque eran inoperables a causa de su comorbilidad. Aparentemente la supervivencia parecía mayor para el grupo sometido a cirugía (78% frente a 44%), pero al estudiar a los que recibieron radioterapia se constató que se trataba de pacientes más ancianos, con un mayor índice de comorbilidad de Charlson y con peor FEV₁. Al realizar la comparación de 28 casos de características similares, según un sistema de emparejamiento por propensidad, se concluyó que la mortalidad relacionada con el tratamiento era similar en ambas series (1,9% en lobectomías versus un 2,1% con la radioterapia), y que la supervivencia a 3 años no era tan desfavorable para aquellos pacientes en estadios IA que se trataban con radioterapia en comparación con los que se intervenían quirúrgicamente (73% frente a 56%), e incluso esta diferencia desaparecía pasados esos 36 meses, y las tasas de supervivencia eran equiparables en ambas series, aunque estos resultados necesitan ser contrastados en series de pacientes más extensas.

Durante los últimos años ha existido un movimiento a favor de tratamientos no invasivos para el CPNM. Técnicas como la ablación por radiofrecuencia o con ondas microondas y la radioterapia estereotáctica se han postulado como opciones prometedoras para aquellos pacientes no operables, pero su capacidad curativa o la posibilidad de ser en un futuro una alternativa a la resección convencional en pacientes de bajo riesgo quirúrgico están aún por demostrar¹³⁶.

Existe una gran dificultad para conocer los datos reales sobre la supervivencia del CP, ya que existe una enorme disparidad en las cifras recogidas. Pueden aparecer

INTRODUCCIÓN

numerosos sesgos⁷ que hacen disminuir la fiabilidad de los datos: referentes a la población recogida (general u hospitalaria), criterios de inclusión (diagnósticos con o sin confirmación citohistológica), casos perdidos, tratamientos recibidos, series con pacientes seleccionados, etc. También merece la pena insistir en la posible confusión derivada de la diferente presentación de los datos: a veces (sobre todo en registros de cáncer de ámbito nacional, muy grandes) se representa la supervivencia relativa (que resulta de dividir la supervivencia de los pacientes con CP entre la de una población general similar en cuanto a edad y sexo). En el caso del CP, que puede incidir en edades avanzadas, las diferencias entre supervivencia absoluta y relativa pueden ser importantes. Todas estas diferencias metodológicas contribuyen a que las comparaciones entre centros y regiones sean difíciles^{149,150}.

El tipo histológico, y especialmente el grado de extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico, van a jugar un papel crucial en la posibilidad del paciente de acceder a un tratamiento con intenciones curativas. Tener un adecuado estado físico para soportar una cirugía de resección completa será condición *sine qua non* para realizarla.

1.2 OPERABILIDAD DEL ENFERMO CON CÁNCER DE PULMÓN

Se entiende por “operabilidad”, la capacidad de un enfermo para sobrevivir al procedimiento quirúrgico propuesto¹⁵¹. Definir qué mortalidad operatoria es inaceptable en una enfermedad que, abandonada a su curso natural, mataría al 100% de los pacientes es difícil. Para ello habría que tener en consideración diferentes aspectos: la probabilidad de que la enfermedad se cure con la cirugía comparada con la probabilidad de curación por otros medios, la supervivencia a largo plazo con las diferentes opciones terapéuticas, la calidad de vida que va a tener el paciente tras la intervención, y la relación coste-eficacia de todas las opciones. A menudo no se dispone de gran parte de esta información, por lo que el criterio de operabilidad se fundamenta habitualmente en el riesgo operatorio inmediato.

INTRODUCCIÓN

Muchos son los factores que influyen en la evolución postoperatoria: el proceso patológico por el que se interviene, la reserva cardiorrespiratoria del paciente, su situación psicológica, el impacto fisiológico de la cirugía y los efectos del tratamiento neoadyuvante^{152,153}.

La resección de una parte extensa del parénquima pulmonar puede llegar a producir una pérdida permanente de la función respiratoria. Bollinger *et al*¹⁵⁴ realizaron un estudio sobre la evolución postoperatoria de los parámetros funcionales en pacientes sometidos a resección pulmonar. En él se objetivó que la lobectomía ocasionaba un déficit funcional potencialmente reversible durante el postoperatorio inmediato, con una disminución del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) poco importante (descenso del 9%), y sin reducción de la capacidad de esfuerzo. Sin embargo, la neumonectomía ocasionaba una disminución permanente del FEV₁ del 34% y una reducción de la capacidad de esfuerzo del 20%. En 2009 Novoa *et al*¹⁵⁵ publican un estudio en el que utilizan las mediciones obtenidas mediante el uso de un podómetro para comparar la actividad ambulatoria diaria que es capaz de realizar un paciente antes y después de una resección pulmonar mayor. En todos los pacientes quedaba patente una reducción de dicha actividad en los 30 días que seguían a la intervención. No obstante, el grupo de neumonectomizados eran incapaces de mantener actividad aeróbica, mientras que en los pacientes sometidos a lobectomía se apreciaba un descenso promedio del 25% del número total de pasos aeróbico y distancia recorrida en ejercicio aeróbico.

En personas previamente sanas, las resecciones de un pulmón completo se toleran sorprendentemente bien¹⁵⁴. Pero para pacientes con CP, que suelen asociar diferentes grados de EPOC y de isquemia miocárdica, el riesgo de complicaciones postoperatorias y de invalidez respiratoria crónica puede no ser nada despreciable.

A lo largo de los años, las tasas de morbimortalidad de las resecciones pulmonares han ido disminuyendo, y esto ha supuesto que los criterios por los que se catalogaba como “inoperable” a un enfermo estén actualmente en revisión^{156,157}.

Un criterio clásico de inoperabilidad era la hipercapnia¹⁵⁸. Ante la retención de anhídrido carbónico (CO₂) en una gasometría preoperatoria de sangre arterial basal

INTRODUCCIÓN

(GAB), los pacientes eran automáticamente derivados a recibir otro tratamiento con menos riesgo. Sin embargo, en la literatura no existe evidencia clara de que la retención de CO₂ por sí sola produzca un índice más alto de complicaciones^{157,159}. En esta línea, Morice *et al*¹¹ intervinieron con éxito un pequeño grupo de enfermos con hipercapnia a los que se había negado previamente la cirugía. Del grupo seleccionado, sólo se operaron aquellos que demostraron tener una buena capacidad de ejercicio. Dos años más tarde, Kearney *et al*¹⁵⁷, no encontraron diferencias en la tasa de complicaciones postoperatorias según los enfermos retuvieran o no CO₂ en la GAB preoperatoria. De todas maneras, ante la necesidad de resear pulmón activo, parece lógico pensar en considerar inoperable a un paciente con fallo respiratorio crónico (hipoxemia o hipoxemia más hipercapnia en el ejercicio) a falta de estandarizar otros estudios para la selección de pacientes, como podrían ser los que utilizaron Morice *et al*¹¹. En pacientes con EPOC severo, tipo enfisema, y CP con una situación respiratoria que impedía la cirugía, se han intentado otros tratamientos, fundamentalmente, quimioterapia o radioterapia. En la actualidad, se estima que la radioterapia local produce una pérdida de tejido pulmonar activo similar a la que pueda producir la cirugía¹⁶⁰, por lo que habitualmente se recurre a un tratamiento quimioterápico.

El desarrollo de la cirugía de reducción de volumen¹⁶¹ desde el año 1995, podría suponer un cambio en el tratamiento de algunos de estos enfermos límite. Hasta entonces, a algún paciente seleccionado se le ofrecía la extirpación del tumor mediante una resección segmentaria no anatómica, con los problemas de recidiva local que ello supone¹⁶², y siempre que la localización periférica de la lesión lo permitiera. A la luz de las otras alternativas que se les pueden ofrecer a estos pacientes, quizá habrá que sopesar que los puntos de corte clásicos, PaO₂ mayor de 60mmHg y PaCO₂ menor de 45mmHg, pueden ser simplemente marcadores de riesgo operatorio, pero no factores de exclusión quirúrgica definitiva.

Las pruebas de función respiratoria (PFR) se han propuesto como variables que predicen el riesgo de complicaciones postoperatorias y como estimadores de la situación postresección. Sin embargo, se han demostrado discrepancias entre los valores que se obtienen en la realidad y los calculados de forma preoperatoria¹⁶³, bien porque se infravaloró la cantidad de tejido activo que se iba a resear o, a la inversa, porque se asumió una función respiratoria normal en el tejido no tumoral que se extirparía y que

INTRODUCCIÓN

éste no tenía. En ese sentido, se ha comprobado que la ganancia de función respiratoria por la preservación de un segmento es menor de lo que se podía esperar por su volumen. Varela *et al*¹⁶⁴ publicaron en 2007 un estudio multicéntrico prospectivo con 185 pacientes EPOC que se sometían a una lobectomía por CP. Los pacientes con bajos volúmenes pulmonares preoperatorios experimentaron un menor deterioro de su función pulmonar al día siguiente a la intervención, explicado por una mejora en la retracción elástica pulmonar y la conductancia de las vías respiratorias por el alivio de la hiperinsuflación^{165,166} que aparece en las fases precoces del postoperatorio^{167,168}.

También se ha comprobado que las resecciones pulmonares producen un grado de alteración funcional que difiere según la extensión de la resección y, sobre todo, del momento postoperatorio en el que se evalúen¹⁵⁴. De acuerdo con Bolliger *et al*¹⁵⁴, tras la resección de un lóbulo pulmonar se produce al principio una pérdida de capacidad funcional respiratoria que luego se recupera, pues, la pérdida permanente es aproximadamente del 10% de la capacidad preoperatoria y la capacidad de ejercicio no se ve alterada o, sólo ligeramente disminuida. Sin embargo, la neumonectomía sí produce una pérdida permanente de función pulmonar, que ellos estiman alrededor del 33%, y una pérdida en la capacidad de ejercicio. De todas maneras parece que las PFR estiman al alza la pérdida definitiva tras la cirugía¹⁶⁹.

Además de revisar los criterios de operabilidad, se están desarrollando otras estrategias para intentar mejorar el postoperatorio de los pacientes. Por ejemplo, la realización de una resección pulmonar reglada por cirugía videoasistida (VATS) puede ofrecer una alternativa a la toracotomía convencional en pacientes de edad y con mala situación de base¹⁷⁰ a los que probablemente sólo se hubiera ofrecido la posibilidad de realizar una resección segmentaria. En esa línea, un trabajo prospectivo de Nakata *et al*¹⁷¹ comprueba que la función pulmonar medida mediante presión parcial de oxígeno en sangre arterial era significativamente mejor en el grupo intervenido por VATS en el 7º día postoperatorio respecto a un grupo control con toracotomía posterolateral estandar y lobectomía por CP y, que las pruebas de función respiratoria también eran mejores durante las determinaciones de los días 7º y 14º. Estas diferencias habían desaparecido 1 año después. Se ha demostrado que las resecciones realizadas por VATS son oncológicamente válidas si siguen los mismos criterios que en la cirugía abierta. Sin embargo, la respuesta inflamatoria, medida por la liberación de citoquinas

INTRODUCCIÓN

proinflamatorias y antiinflamatorias en el torrente sanguíneo, es significativamente menor¹⁷².

Por otro lado, mejorar el dolor postoperatorio mediante diferentes técnicas anestésicas^{173,174} y quirúrgicas^{172,175}, supone minimizar la pérdida de función pulmonar que se produce normalmente después de la toracotomía.

Parece claro que mantener una función respiratoria mejor en el postoperatorio ayuda a expectorar las secreciones bronquiales y facilita poder restaurar la mecánica respiratoria normal más rápidamente, así los pacientes se recuperan más deprisa y se evitan complicaciones pulmonares.

Hoy día, la inoperabilidad por razones fisiológicas de los enfermos con CP sigue siendo un problema importante. Pero los avances en el conocimiento de la fisiología cardiopulmonar, de la técnica quirúrgica y de los cuidados perioperatorios están haciendo que cada vez sean menos los pacientes “inoperables”¹⁷⁶.

1.2.A MORBILIDAD OPERATORIA

Una complicación es una patología no esperada y no deseada que se deriva del procedimiento que se ha llevado a cabo. Su aparición incrementa el riesgo de muerte postoperatoria, el tiempo de ingreso y el coste del procedimiento. Podemos agrupar las complicaciones según se deriven de la técnica quirúrgica o sean de naturaleza médica. En la actualidad, estas últimas tienen más importancia pues van a influir sobre el pronóstico y la vida a corto y largo plazo¹³⁹.

Problemática en la comparación de datos sobre morbilidad

El análisis objetivo de la morbimortalidad es la base de la calidad asistencial. Pero definir y medir esa calidad es particularmente difícil¹⁷⁷. La mortalidad de un suceso suele quedar bien descrito en la literatura, pero la morbilidad ha sido siempre definida de manera muy dispersa, limitando mucho las posibilidades de comparación

INTRODUCCIÓN

entre cirujanos, procedimientos y centros¹⁷⁸⁻¹⁸⁰, así como la detección de los factores de riesgo que se pueden relacionar con su aparición.

En primer lugar, la representatividad de la población objeto del estudio es importante¹⁸¹. Por ejemplo, en los trabajos norteamericanos, los resultados de las series de pacientes acogidos a la atención pública sanitaria (*Medicare*) suelen tener peores resultados que las que presentan resultados de centros de excelencia o referencia^{8,182}. En ese sentido, los trabajos no norteamericanos suelen aportar datos más extrapolables para nuestro entorno sanitario^{8,135,139,183}.

Por otra parte, cuando se intentan obtener conclusiones sobre una parte o sobre una característica de la población objeto del estudio, la estructura y la distribución de esa parte o característica de la población, según la serie considerada, es importante¹³⁹. Por ejemplo, al estudiar la influencia de la edad y el tipo de cirugía sobre la morbilidad postoperatoria registrada, los valores que se publican son diferentes. De acuerdo con un análisis realizado por Damhuis *et al*¹⁸⁴ al respecto, estas diferencias pueden deberse a la variabilidad de las muestras que se intentan comparar. Nos podemos encontrar con datos como que el porcentaje de enfermos mayores de 70 años varía entre el 10 y el 33% de la población total de la serie y que, dentro de ese grupo de edad, la proporción de neumonectomías varía entre el 7 y el 51%, lo que hace que las conclusiones se deban extraer con precaución.

Un tercer problema es la fuente de la que se obtiene la información. La utilización de grandes bases de datos, como pueda ser el *Medicare* o los registros de *Veterans Administration Hospitals*, tiene limitaciones. En ocasiones, datos tan importantes como la historia previa de los enfermos (por ejemplo, saber si el paciente fue sometido a intervenciones previas pulmonares o si tiene comorbilidad), se conoce y analiza pero en otras, se desconoce por completo¹⁸¹. La fuente de la información también tiene influencia respecto al momento en que se recogieron las complicaciones. La recogida retrospectiva de datos limita el análisis a lo que allí se refleja, por ejemplo, a lo que ocurrió durante el ingreso de la intervención. No se recoge nada posterior, lo que significa que es posible que se subestimen los resultados¹⁸¹. A diferencia de estos trabajos, los estudios prospectivos aportan datos dentro del tiempo de seguimiento previamente establecido y, en general, se supone que dan referencias más reales^{3,5,9,185}.

INTRODUCCIÓN

Aunque existen publicaciones prospectivas con índices de morbilidad muy bajos, por ejemplo, Licker *et al*¹³⁵, que refieren sólo un 2,1% de complicaciones (pero sólo consideran las complicaciones mayores de tipo médico que ponen en riesgo la vida del enfermo), la mayoría de los trabajos prospectivos recientemente publicados aportan unas tasas de morbilidad global que oscilan entre el 15¹⁸⁶ y el 47%³.

Un estudio español publicado en 2006⁸⁸⁸, en el que se utilizaron bases de datos administrativas, mostró que existen notables diferencias entre centros a la hora de comparar los datos sobre morbimortalidad en pacientes sometidos a resección pulmonar mayor. La mortalidad es un parámetro que siempre quedaba reflejado en las estadísticas, pero sorprendentemente, aquellos centros con mayor mortalidad no parecían tener también una mayor morbilidad, tal y como cabría esperar. Este hecho podría deberse a las variaciones en las prácticas clínicas locales y la calidad de los registros clínicos, y conduce a la sospecha de que las bases de datos multicéntricas podrían estar sujetas a sesgos sistemáticos que invalidarían las conclusiones que de ellas se extraigan.

Presentación de datos sobre morbilidad

Una forma de presentación de las complicaciones que facilita la comparación de datos es su agrupación según el órgano que origina la patología. Duque *et al*¹⁸³ en una serie prospectiva y multicéntrica presentan un 17,4% de complicaciones respiratorias, un 7,8% cardiovasculares y un 7,3% de origen extratorácico. Dales *et al*¹⁸⁷ hablan del 37% respiratorias y 13% cardíacas, de tal forma que el 46% de los pacientes tiene alguna de las dos.

Pero quizá la forma más frecuente de presentación de las complicaciones ha sido subdividiéndolas en dos grupos: mayores y menores¹⁸⁸. Las primeras serían las que ponen en peligro la vida del paciente. En 1982, Nagasaki *et al*¹⁸⁸ presentaron una serie con un 9% de complicaciones mayores y un 8% de complicaciones menores. Yano *et al*¹⁸⁹ en una publicación prospectiva de 1997, encontraron un 20,6% de complicaciones mayores y un 12,4% menores. El estudio de 1982¹⁸⁸, aunque retrospectivo, presenta la morbilidad intrahospitalaria por lo que debería ser bastante real, sin embargo, las tasas entre ambos trabajos son muy diferentes. En su definición de complicaciones mayores

INTRODUCCIÓN

los grupos de Nagasaki y Yano incluyen, por ejemplo, la ocurrencia de atelectasia que necesite fibrobroncoscopia para su resolución, que otros no consideran como una complicación grave¹³⁵. Además, en los trabajos de Nagasaki y Yano, se colocaron entre las complicaciones menores, la presencia de fuga aérea prolongada que otros consideran problemas relacionados con la técnica quirúrgica¹⁸³, o la ocurrencia de arritmias que respondieron a tratamiento y que otros consideraron una complicación mayor¹⁹⁰. Todo esto nos lleva a una enorme dificultad a la hora de comparar las tasas obtenidas: no siempre se determina lo mismo, y aún siendo los mismos conceptos, sus definiciones son diferentes.

En 2010 Marret *et al*⁹ publicaron un estudio retrospectivo de 129 pacientes sometidos a neumonectomía en el que catalogan las complicaciones postoperatorias según las directrices definidas por el *Nacional Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* version 4.0, considerando como ‘complicaciones mayores’ todas aquellas iguales o mayores a un grado 3 en su escala (que incluye un efecto adverso severo o médicamente significativo, pero que no precisa tratamiento vital inmediato, el reingreso o la prolongación de la hospitalización, la inhabilitación o limitación para los cuidados personales), incluyendo tanto los de tipo respiratorio como cardiológicos. Dentro de las complicaciones mayores respiratorias se incluyeron: la necesidad de ventilación mecánica en las primeras 72 h o reintubación en cualquier momento del postoperatorio, la lesión pulmonar aguda (ALI) (definida como PaO₂/FiO₂ igual o menor a 300 e infiltrados en la radiografía (RX) de tórax), la neumonía (fiebre, un infiltrado nuevo en la RX tórax, secreciones traqueales purulentas, cultivo de cepillado con más de 10.000 unidades formadoras de colonias (CFU)/ml), el empiema (presencia de material purulento en el espacio pleural postneumonectomía) y la fístula broncopleural. Las complicaciones mayores de carácter cardiológico incluían todos aquellos casos de: arritmia cardíaca sintomática que hubiese requerido tratamiento urgente, edema de pulmón de origen cardiogénico sintomático, infarto agudo de miocardio (alteraciones en el electrocardiograma y elevación de troponina I), tromboembolismo pulmonar (confirmado por tomografía axial computerizada (TAC) con contraste) y shock (definido como una caída de la presión arterial sistólica por debajo de 90 mmHg a pesar de un buen relleno vascular y que precise de drogas vasoactivas durante más de 12 horas). En la serie de Marret, se presentaron

INTRODUCCIÓN

complicaciones mayores en un 44% (que prolongaron en estos pacientes la estancia hospitalaria hasta 14 días más que aquellos cuyo postoperatorio cursó sin incidencias graves). Las de tipo respiratorio fueron las más frecuentes (30%), destacando dentro de ellas la neumonía bacteriana (especialmente por gram negativos) con una incidencia del 22% y la lesión pulmonar aguda con un 7%. Un 10% de los pacientes presentaron complicaciones mayores de tipo cardíaco, siendo un 3,9% de ellas infartos agudos de miocardio, un 3,1% anginas inestables y en un 2,3% de los casos se trató de arritmias severas.

El equipo del canadiense Seely¹⁹¹ publicó en 2010 una serie de 953 pacientes sometidos a resección torácica mayor (lobectomía, neumonectomía y cirugía esofagogástrica) en los que aplican un método sistematizado de clasificación de los datos sobre morbilidad, el denominado TM&M (*Thoracic Morbidity and Mortality Classification System*). Su base es un cuestionario de 31 ítems inspirado en el *Clavien-Dindo Classification System*, que Clavien *et al*¹⁷⁸ idearon en 1992. Se trata de una gradación de la severidad de las complicaciones en función del esfuerzo terapéutico necesario para tratarlas. Basándose en esta idea, Seely *et al* desarrollaron un sistema de clasificación objetivo y reproducible¹⁹², tal y como hicieron otros autores con este mismo método en distintas áreas de la cirugía¹⁹³⁻¹⁹⁷. Según la clasificación de Clavien *et al*¹⁷⁸, una complicación es cualquier desviación en el curso normal del postoperatorio. Estos eventos se pueden incluir en dos categorías: menores y mayores. Entre las menores están las de grado I, si no necesita tratamiento, y las de grado II, si se resuelve con tratamiento farmacológico o intervenciones menores, y entre las mayores, las de grado III, si para su resolución precisa de intervención quirúrgica, radiológica o multiterapia con o sin anestesia general, las de grado IV, si requiere de cuidados intensivos por disfunción de uno o varios órganos, y las de grado V, si conducen a la muerte del paciente. En la serie de Seely *et al*¹⁹¹ se presentaron complicaciones menores, grados I y II, en el 4,9 y 63,9% respectivamente de los pacientes, un 21,1% de complicaciones grado III y un 7,8% de las grado IV. La mortalidad, osea las complicaciones grado V, supusieron el 2,2% de los casos. Por tanto, los eventos adversos más frecuentes asociados a la cirugía torácica son los de grado II, de origen cardíaco (27,5%), pleural (19,2%) y pulmonar (14,3%), destacando entre ellas la fuga aérea persistente (considerando como tal la que supera los 5 días) en un 22,4%, y la

INTRODUCCIÓN

fibrilación auricular (controlada con tratamiento farmacológico) en un 17,4% de los pacientes. Los pacientes con complicaciones de grado más alto presentaban asimismo una estancia hospitalaria mayor (con un promedio de 30 días de hospitalización para las de grado IV frente a un estancia inferior a 8 días para las complicaciones iguales o inferiores a un grado III) y un mayor índice de reingreso (hasta un 17%). No se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de presentación de complicaciones entre pacientes sometidos a lobectomía y a neumonectomía, pero sí en la gravedad de las mismas, ya que es en este último grupo donde se da la mayor tasa de complicaciones grado IV (25,8%, frente a un 4,3% en lobectomías y un 15,4% en esófago-gastrectomías). Independientemente del tipo de cirugía, se objetivó una mayor incidencia de efectos adversos entre los pacientes mayores de 70 años (62,1%), especialmente de grado II, en comparación a pacientes más jóvenes.

El estudio recientemente publicado por Varela y Novoa⁸⁸⁹ muestra un análisis retrospectivo de los registros de todos los pacientes que fueron sometidos a resección pulmonar mayor en el Hospital Universitario de Salamanca entre los años 2007 y 2010. Las complicaciones halladas fueron clasificadas por dos autores independientes en 5 niveles, de acuerdo a las definiciones publicadas por Seely *et al*¹⁹¹. El estudio reveló que existe cierto grado de discrepancia a la hora de clasificar las complicaciones, incluso entre cirujanos del mismo centro. Por ello, antes de adoptar un sistema de clasificación para la comorbilidad estandarizado y multiinstitucional, es necesario estudiar la variabilidad y crear índices de riesgo basados en criterios uniformes. Para lograrlo es necesario dar una definición precisa e inequívoca para cada complicación y una clasificación genérica de los tratamientos. Sólo garantizando la calidad de los datos que se incluyen en las bases clínicas se pueden extraer conclusiones válidas.

En nuestro centro, según el estudio publicado en 2011 por Novoa *et al*¹⁹⁸, la morbilidad postoperatoria global ha descendido notablemente tras la implantación de un programa intensivo de fisioterapia respiratoria al que se someten todos los enfermos que van a ser intervenidos, pasando de unas tasas de complicaciones postoperatorias del 15,5% antes de la puesta en marcha de este proyecto, a un 4,7% con su aplicación. Destacan como complicaciones respiratorias más importantes: la neumonía (que ha descendido de un 21,3 a un 10%), la insuficiencia respiratoria (que ha pasado de un 13 a un 7%), las atelectasias (que suponían el 8% de las complicaciones, y son ahora el

INTRODUCCIÓN

1,5%) y la asociación de atelectasia y neumonía (que se ha reducido a la mitad tras la fisioterapia intensiva, 8%). Desde el punto de vista de las complicaciones cardiovasculares: descendió el porcentaje de pacientes que desarrollaron una coronariopatía (del 2 al 0%), un 4% de los pacientes presentaron insuficiencia cardíaca, y un 14% padecieron fibrilación auricular en el postoperatorio.

Influencia del anestesiólogo en la morbimortalidad operatoria

La influencia del anestesiólogo en la evolución del paciente está siendo cada vez más reconocida. En la tendencia descendente en las cifras de morbimortalidad asociadas a estos pacientes, la mejora de las técnicas anestésicas para el control del dolor (como la analgesia epidural o los bloqueos paravertebrales e intercostales), y la mejora en el perfil de los fármacos analgésicos, han jugado un papel fundamental^{135,200}. El tratamiento subóptimo del dolor perioperatorio es un problema frecuente en la práctica clínica diaria. En el caso particular de la cirugía torácica se pueden alcanzar niveles muy elevados de dolor, y su tratamiento inadecuado puede tener consecuencias a corto plazo (dificultando la posibilidad del paciente para desarrollar una tos efectiva y empeorando su función pulmonar), y a largo plazo (contribuyendo al desarrollo del síndrome del dolor crónico postoracotomía²⁰¹⁻²⁰³).

En verdad, hay factores preexistentes no modificables en el paciente que influyen en su evolución, no obstante existen maniobras antes, durante y después de la intervención que pueden tener un impacto potencial sobre el resultado de la misma y en las que el anestesiólogo tiene un papel fundamental: una exhaustiva valoración preoperatoria, la optimización de parámetros biológicos (como los niveles de hemoglobina), el estricto manejo de los fluidos, la adecuación de la ventilación mecánica, la utilización de fármacos con un perfil farmacocinético favorable para la extubación precoz o un óptimo control del dolor pueden suponer un punto de inflexión en la evolución del paciente.

Cywinski *et al*²⁰⁴ en un estudio retrospectivo sobre 2098 pacientes intervenidos de una resección pulmonar por toracotomía identificaron una serie de condiciones perioperatorias que se relacionaban con una dificultad para la extubación precoz. Así,

INTRODUCCIÓN

aqueños pacientes con FEV₁ preoperatorio bajo, resecciones pulmonares amplias, niveles de creatinina preoperatorios altos o que requirieron la transfusión de hemoderivados durante la cirugía presentaban una necesidad aumentada de ventilación mecánica en el postoperatorio. Harpole *et al*²⁰⁵ informaron sobre una mayor incidencia de arritmias auriculares tras neumonectomía en los pacientes de su serie con cifras bajas de hemoglobina.

Según Marret *et al*⁹ existe una asociación estadísticamente significativa entre la aparición de complicaciones y aquellos pacientes con un grado igual o superior a III en la clasificación de riesgo anestésico de la ASA (*American Society of Anesthesiologists*) o aquellos que recibieron una administración liberal de fluidos durante la intervención. En contraste, niveles de hemoglobina superiores a 10 gr/dl y el uso de ventilación protectora (volumen tidal (VT) de hasta 7,35 ml/kg de peso ideal) durante la cirugía se relacionaban con un descenso en la probabilidad de eventos adversos mayores.

Ciertamente la influencia del uso de parámetros de ventilación protectores es fundamental en el caso de pacientes sometidos a ventilación mecánica durante largos períodos de tiempo, tal y como ocurre en el síndrome de distres respiratorio del adulto (SDRA)²⁰⁶, y el efecto beneficioso de su uso en aquellos pacientes que precisan ventilación asistida durante espacios cortos, como puede ocurrir durante una intervención quirúrgica, sigue siendo aún motivo de controversia. En los pacientes sometidos a una resección pulmonar mayor el deterioro de la función pulmonar ya comienza con el mero hecho de ser una técnica que deba realizarse en decúbito lateral y bajo anestesia general, ya que ésta es responsable de una pérdida de hasta el 20% de la capacidad residual funcional (CRF) preoperatoria del paciente²⁰⁷. La presión positiva de la ventilación mecánica, las fracciones inspiratorias elevadas de oxígeno, la alternancia entre ventilación uni y bipulmonar ejercen una función negativa sobre la vasculatura pulmonar y la función del ventrículo derecho. Estudios experimentales han demostrado que, incluso en períodos cortos de tiempo, la ventilación protectora disminuye la producción de citocinas inflamatorias alveolares²⁰⁸. Michelet *et al*²⁰⁹ observaron un aumento en la respuesta inflamatoria sistémica en aquellos pacientes que recibieron VT elevados durante la ventilación unipulmonar. Licker *et al*²¹⁰ compararon una cohorte de pacientes intervenidos antes de la implatación en su unidad de un protocolo de ventilación protectora con los actuales. Los primeros pacientes habían sido ventilados

INTRODUCCIÓN

con parámetros convencionales (VT 9-12 ml/kg en ventilación bipulmonar, evitando exceder presiones pico superiores a 35 cmH₂O, sin maniobras de reclutamiento y con unos niveles de PEEP a criterio del anestesiólogo). El grupo de pacientes en los que se aplicó el protocolo a estudio recibieron ventilación mecánica en modo controlado por presión, limitando a 35 cmH₂O la presión pico máxima admitida, con VT inferiores a 8 ml/kg en ventilación bipulmonar, realizando maniobras de reclutamiento cada media hora, y añadiendo una PEEP externa de 4-10 cmH₂O. Durante la ventilación unipulmonar, los pacientes del protocolo recibieron VT de 5,3 +/- 1,1 ml/kg (frente a los 7,1 +/- 1,2 que se habían usado en los controles históricos), presentaron un compliance mayor (45 +/- 8 ml/cmH₂O frente a los de 32 +/- 7 ml/cmH₂O de los controles), y se apreció un descenso global en las tasas de aparición de lesión pulmonar aguda (ALI) y de atelectasias, así como un estancia hospitalaria menor y un descenso en el número de reingresos en la unidad de cuidados intensivos. Fernández-Pérez *et al*²¹¹ objetivaron en una serie de 170 pacientes sometidos a neumonectomía un 18% de fracasos respiratorios postoperatorios (definidos como la necesidad de ventilación asistida superior a 48 horas). De ellos, la mitad presentaban un cuadro de ALI y un 17% edema de pulmón cardiogénico. Los pacientes que desarrollaron este tipo de fracasos habían sido ventilados con VT más elevados (VT promedio de 8,3 ml/kg frente a 6,7 ml/kg) y habían recibido un mayor aporte de fluidos que los que no presentaron esta complicación.

La manipulación y resección quirúrgica unida a las alteraciones fisiológicas de la anestesia general reducen la distensibilidad pulmonar y aumentan el agua intersticial e intraalveolar²⁰⁷, y una administración excesiva de fluidos tras una resección pulmonar puede contribuir a la aparición de un fallo respiratorio²¹¹. Es fundamental que la reposición de fluidos se haga basándose en una monitorización hemodinámica continua del paciente, especialmente de la presión venosa central (PVC).

Evaluar los resultados adversos de una intervención contribuye a la mejora en la calidad de la atención prestada. Cualquier sistema que se desarrolle con este propósito debe ser sencillo, fiable y reproducible. Pese a las discrepancias en las cifras, sabemos que las complicaciones cardiorrespiratorias son las más frecuentes tras la resección pulmonar, y las responsables de un amplio porcentaje de la mortalidad. Según las series, podemos encontrar unas cifras de morbilidad postoperatoria que oscilan entre un

INTRODUCCIÓN

13%²¹² y un 47%³, destacando como las más frecuentes: la neumonía⁹, la fuga aérea persistente y la fibrilación auricular¹⁹¹. Si bien hay aspectos del paciente que no pueden ser mejorados, existen circunstancias que sí pueden ser optimizables a manos del anestesiólogo, y que han contribuido a mejorar la evolución postoperatoria del paciente sometido a una resección pulmonar.

1.2.B MORTALIDAD OPERATORIA

El riesgo de muerte es uno de los factores más importantes a tener en cuenta cuando se decide que la cirugía es la mejor opción para un paciente. Ciertamente es que la ponderación de ese riesgo es diferente cuando el motivo por el que se realiza una intervención es para paliar un síntoma a cuando operar es la única opción para detener una enfermedad que matará al paciente si se la deja evolucionar de manera natural, como es el caso de las resecciones pulmonares por CP^{213,214}.

La mortalidad operatoria que acompaña a los pacientes sometidos a cirugía torácica ha ido descendiendo progresivamente a lo largo de las últimas décadas, debido fundamentalmente a una mejor selección de los pacientes y a los avances en los cuidados perioperatorios^{135,139,184}.

La mortalidad habitualmente llega tras una complicación. En una publicación de resultados del *Lung Cancer Study Group*, se identifican como los principales causantes de la mortalidad: la neumonía y la insuficiencia respiratoria (29% de los casos), la fístula bronco-pleural y el empiema (26%) y el IAM (22,5%)²¹⁵.

Existen otras complicaciones médicas que, aunque poco frecuentes, asocian una alta mortalidad, como es el caso del edema pulmonar postresección. Suele ocurrir tras una neumonectomía, pero también puede presentarse tras una lobectomía. Ha sido descrito en hasta el 5% de los pacientes y asocia una mortalidad que puede alcanzar el 50%. Su etiopatogenia es confusa, se ha relacionado con la sobrecarga de líquidos, con un drenaje linfático insuficiente y con el traumatismo local. El edema podría ser la manifestación clínica de la inflamación endotelial producida bien por la necesidad de utilizar oxígeno en altas concentraciones en el pulmón ventilado durante la ventilación

INTRODUCCIÓN

unipulmonar para mantener la oxigenación adecuada o por el daño producido por los fenómenos de isquemia-reperfusión en el pulmón intervenido²¹⁶. Un mejor conocimiento de los mecanismos que conducen a esta complicación serán fundamentales para evitarla.

A la hora de revisar las publicaciones sobre las tasas de mortalidad de los diferentes grupos es fundamental concretar a qué tipo de mortalidad se refieren: a la global dentro de los 30 días siguientes a la intervención, a la mortalidad intrahospitalaria o a toda la mortalidad derivada de la cirugía aunque ocurra a largo plazo. El problema es definir cuál es más real. En general, las tasas de mortalidad son tanto más bajas cuanto más corto es el período postoperatorio que consideran. Así se pueden apreciar unas oscilaciones en las cifras de mortalidad tan amplias como la que presentan Romano *et al*²¹⁷ (de 3,4% a 10,1% en lobectomías o de un 4,2% a un 11,6% en neumonectomías) o Mansour *et al*¹⁸⁵ (de 5,6% a 10,5%) en una misma serie, dependiendo de si citan cifras de mortalidad a 30 o a 90 días respectivamente.

En la mortalidad a 30 días, el fallecimiento por complicaciones de larga evolución queda excluido, aunque tenga una relación directa con el procedimiento quirúrgico. Sin embargo, aceptamos que cualquier otro proceso intercurrente dentro de esos 30 días, fijados por acuerdo, tiene relación directa con la cirugía y lo reflejamos como tal. En general la mayoría de los autores entienden por mortalidad la que se produce en los 30 días posteriores a la intervención quirúrgica⁷. En cuanto a la mortalidad global, tras el análisis de grandes series de ámbito nacional se han comunicado cifras que rondan un 4,1%²¹⁸ en EEUU, según el *American Collage of Surgeons* y un 6,8%²¹⁹ en nuestro país, según el Grupo Cooperativo del Carcinoma Broncogénico de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (GCCB-SEPAR). Sin embargo, estas cifras, tal y como señalan Duque *et al*²¹⁹, dependen estrechamente de factores relacionados con el paciente, el tipo de intervención y la fuente de información. La mortalidad asociada a resección torácica mayor en nuestro centro asciende a un 2,2% según el artículo recientemente publicado por Novoa *et al*¹⁹⁸.

Respecto al origen de la muestra objeto de estudio, en registros de ámbito nacional como los que existen en Noruega o en España, se aprecian cifras de mortalidad

INTRODUCCIÓN

significativamente más bajas en los centros académicos^{182,220} y en aquellos con mayor volumen de intervenciones²²¹.

Considerando la mortalidad por tipo de intervención, parece lógico pensar que ésta aumenta de manera proporcional a la cantidad de tejido reseado. Según la GCCB-SEPAR²¹⁹ se han referido porcentajes de mortalidad del 12,3% para las neumectomías, del 4,3% para las lobectomías, del 2,5% para resecciones menores. Aunque en ocasiones, y precisamente por considerar a la segmentectomía como un procedimiento con un riesgo casi nulo²²², ésta se lleva a cabo en enfermos ancianos, con mala situación respiratoria o que han sido intervenidos previamente, aumentando por ello la morbimortalidad asociada a este tipo de resección²²³. De hecho, la resección pulmonar ampliada a los tejidos adyacentes (pleura, pericardio, diafragma o pared costal⁴) aumenta el riesgo de mortalidad postoperatoria en aquellas resecciones distintas a la neumectomía²¹⁷.

A lo largo de los años diversos estudios han tratado de identificar aquellos factores relacionados con el paciente que implicaban una mayor mortalidad postoperatoria. La comorbilidad, el sexo masculino y la edad avanzada tienen según Strand *et al* un pronóstico adverso²²⁴. Pastorino *et al*⁸ publican en 2008 un análisis multivariante con datos sobre 1418 pacientes en el que concluyen que la comorbilidad cardiovascular, la cantidad de tejido reseado y el estadio tumoral son factores predictores estadísticamente significativos de mortalidad quirúrgica.

Numerosos han sido los proyectos para desarrollar sistemas de predicción de riesgo de muerte en las resecciones pulmonares, pero la mayoría de ellos se han experimentado con grupos de pacientes excesivamente reducidos. En un intento por realizar un modelo de predicción más fiable, Berrisford *et al*²²⁵ publican en 2005 su *European Thoracic Surgery Database Project*, que incluye información de 27 unidades de 14 países, incluido el Servicio de Cirugía Torácica de Salamanca. Los factores preoperatorios asociados según su análisis estadístico con un incremento en la mortalidad fueron: el grado de disnea, el ASA, el tipo de procedimiento y la edad. Sorprendentemente, el FEV₁ postoperatorio estimado (FEV_{1ppo}) presenta una asociación estadística más débil con la mortalidad que la disnea. Probablemente la explicación resida en el hecho de que la disnea refleja de manera más global el estado

INTRODUCCIÓN

cardiovascular del paciente que el FEV₁ppo. Una de las propuestas más novedosas en este campo fue la aportación de Santos-García *et al*²²⁶, que presentan en 2004 un modelo de inteligencia artificial para predecir la morbilidad cardiorrespiratoria tras la resección quirúrgica en pacientes con CPNM. En una serie de 348 pacientes se realiza un estudio retrospectivo que recoge información sobre el sexo, edad, IMC, presencia de cardiopatía isquémica, arritmia, DM, quimioterapia neoadyuvante, extensión de la resección, resección de pared, transfusión perioperatoria, el estadio tumoral, FEV₁% y ppo FEV₁, y las complicaciones aparecidas en el postoperatorio. Al comparar la predicción del modelo de inteligencia artificial con la prevalencia de comorbilidad cardiorrespiratoria postoperatoria observada en la serie, resultó que éste predecía con un 98% de exactitud la aparición de complicaciones.

Parece difícil sacar conclusiones sobre los factores realmente determinantes de la mortalidad postoperatoria. En ese sentido, Kohman *et al*²²⁷ afirman que la mayoría del riesgo de muerte postoperatoria es impredecible, y por lo tanto no se puede disminuir simplemente por mejorar la evaluación preoperatoria. El grupo de Licker¹³⁵ en su análisis de factores de riesgo, encuentra que todos los factores de riesgo juntos explican el 22% de la mortalidad y sólo el 18% de las complicaciones cardiorrespiratorias mayores. Sin embargo, a la vista de los resultados presentados por el grupo del japonés Wada¹³⁹ y por otros autores, parece que la reducción de la mortalidad es posible, incluso dentro del grupo de pacientes que se consideran de mayor riesgo. La selección juiciosa de los enfermos es la clave²¹⁵. Por todo ello parece importante trabajar en la mejora de la evaluación preoperatoria para poder ofrecer esta cirugía con más seguridad y sobre todo para no negarla a todos aquellos que la necesiten.

1.2.C FACTORES PREOPERATORIOS DE RIESGO DE MORBIMORTALIDAD OPERATORIA

Una exhaustiva evaluación preoperatoria de los enfermos es fundamental para identificar los casos con factores de riesgo tratables y para encontrar aquellos pacientes cuyo riesgo de morir en la intervención es lo suficientemente alto como para que los

INTRODUCCIÓN

resultados que se obtienen con otros tratamientos de menor riesgo tengan un lugar en su tratamiento²¹⁷.

Desde que los años 50 Gaensler *et al*²²⁸, demostraron que aquellos pacientes con una ventilación voluntaria máxima (VVM) inferior al 50% de lo esperado, tenían un 50% de mortalidad al ser sometidos a una resección pulmonar, se han multiplicado los factores de riesgo identificados, la forma en que se interrelacionan y la manera de evaluarlos.

Sin embargo, seguimos sin encontrar una prueba única que prediga la respuesta del enfermo al estrés quirúrgico y seguimos encontrando pacientes que se complican, pese a no tener factores identificables antes de la intervención, y pacientes que siendo de alto riesgo, evolucionan favorablemente desde el primer día postoperatorio.

Veamos seguidamente un resumen de los principales factores de riesgo identificados y utilizados en los diferentes modelos que se han desarrollado.

1.2.C.a. FACTORES RELACIONADOS CON EL PACIENTE

1.- Edad

Es evidente que con la edad sobreviene un deterioro de las funciones internas, una pérdida de la capacidad de respuesta al estrés, una disminución de la sensibilidad al dolor y un incremento en el número de enfermedades concurrentes. Por lo que se refiere al aparato respiratorio, se produce principalmente una disminución de la fuerza de los músculos respiratorios y en la capacidad pulmonar, un incremento en la frecuencia respiratoria, etc^{229,230}. Por todo ello la lógica nos lleva a pensar que el aumento en la edad y una mayor morbimortalidad van de la mano^{5,231,232}.

El factor edad es especialmente relevante en nuestro ámbito sanitario ya que la población española está envejeciendo y tiene una esperanza de vida de las más altas dentro de los países de la Comunidad Económica Europea. La esperanza de vida al nacimiento roza los 81 años en 2007 en España, con un incremento de casi cuatro años

INTRODUCCIÓN

desde el año 1991, según los datos que el Instituto Nacional de Estadística ha hecho públicos a finales del año 2009²³³.

Más de la mitad de todos los CP se diagnostican en pacientes mayores de 65 años. El pico de incidencia de aparición de CP se encontraba en torno a los 60 años en 1987, pero ahora ha aumentado hasta los 70-74 años^{21,234}. En el grupo de mayor edad es más frecuente la inoperabilidad y el rechazo de la cirugía por parte del paciente²³⁵.

Aunque nuestros datos indican que, a pesar de que cada vez se diagnostica CP a pacientes más mayores, no se ha incrementado la media de edad de los pacientes que se intervienen por CP en el Hospital Universitario de Salamanca, probablemente porque se compensa el promedio con el hecho de que también ha aumentado la incidencia en pacientes muy jóvenes.

No tenemos ninguna evidencia que afirme que el CP sea menos letal en los ancianos que en la población joven²³⁶, pero sí sabemos que en cualquier caso, la efectividad de la resección pulmonar depende del estadio tumoral, y eso es independiente de la edad.

En general, al revisar la casuística, resulta evidente que en los pacientes más jóvenes se escogen planteamientos terapéuticos más agresivos. Según un análisis realizado en el Reino Unido por Brown *et al*²³⁷, la proporción de enfermos sometidos a una toracotomía por CP pasaba del 18% en el grupo de los menores de 65 años a sólo el 2,1% para los mayores de 75. En la serie comparativa de Nugent *et al*²³⁸ sobre el impacto de la edad en el diagnóstico y el tratamiento recibido para el CP, independientemente del estadio, todos los pacientes jóvenes recibieron tratamiento mientras que el 21% de los ancianos no. De éste último grupo sólo el 6% se sometió a una intervención frente al 32% de los jóvenes (menores de 45 años). Selwyn *et al*²³⁹ realizaron en 2010 un estudio para valorar cómo se modificaba la indicación terapéutica en función de unas determinadas características del paciente, tales como su edad, la gravedad de su patología pulmonar derivada del abuso del tabaco o las características del cirujano. En él se apreciaba, que ante un mismo grado afectación pulmonar, los médicos eran mucho menos proclives a intervenir a pacientes mayores de 80 años (18,7% de lobectomías en EPOC severos menores de 55 años frente a un 6,1% de

INTRODUCCIÓN

mayores de 80 años de idénticas características), y que los facultativos que incluían a sus pacientes en ensayos clínicos eran más dados a optar por tratamientos quirúrgicos.

Tal y como refleja la literatura²⁴⁰⁻²⁴⁴, la proporción de neumonectomías en pacientes ancianos también es considerablemente menor que las que se realizan en pacientes jóvenes, ya que este tipo de resección sí se relaciona con un alto índice de mortalidad²⁴¹.

En los años 70, unas tasas de mortalidad alrededor del 20% convertían la cirugía en los pacientes ancianos en prohibitiva^{188,245}. En 1983, Ginsberg *et al*²¹⁵ comunicaron una mortalidad general del 7,1% para los pacientes de 70 años o más. Esta tasa era baja para su época, aunque claramente más alta que la registrada entre los más jóvenes en ese mismo momento. Romano y Mark²¹⁷ determinaron en 1992 que la edad era un factor de riesgo independiente para la mortalidad, ya que ésta aumentaba cada década, siendo 3,6 veces mayor en los setenta y 5,8 veces a los ochenta años respecto a la registrada para pacientes menores de esas edades. Sin embargo, con los resultados actuales, las tasas de mortalidad en muchos casos no son significativamente diferentes a las de los grupos más jóvenes²⁴⁶. Sullivan *et al*²⁴⁸, estudiaron a 140 pacientes sometidos a lobectomía entre los años 1999 y 2003, para comparar el efecto que tenía la resección en pacientes ancianos (>70 años) y pacientes más jóvenes (<70 años) sobre su función pulmonar y el estado funcional al año de la cirugía. Los pacientes con 70 años o más, obtuvieron similares resultados en las PFR y estado funcional que los pacientes más jóvenes. Concluyeron que la resección curativa del CP en mayores de 70 años no se debe negar por motivos de edad. En el estudio de casos y controles presentado por Cerfolio y Bryant²⁴⁹ en 2006, realizado en 726 pacientes sometidos a resección completa por CP y agrupados según tuvieran más de 70, 75 u 80 años, no se encontraron diferencias significativas en la duración de la estancia hospitalaria, la morbilidad severa, o la mortalidad operatoria entre los distintos grupos. Los riesgos a corto plazo y la supervivencia a largo plazo, en los pacientes ancianos fueron similares a los de los pacientes más jóvenes. Además, no aparecieron más riesgo de complicaciones en octogenarios seleccionados. Sin embargo, sí apreciaron que los pacientes ancianos tenían el doble de riesgo de desarrollar morbilidad severa tras la resección, si se sometían a terapia neoadyuvante.

INTRODUCCIÓN

De acuerdo con la bibliografía, la clave de la operabilidad de los enfermos mayores parece estar en conocer y controlar la comorbilidad que presentan. Es decir, para medir el riesgo quirúrgico, deberíamos intentar evaluar la edad biológica frente a la cronológica²⁵⁰. En general, el índice de comorbilidad en estos grupos oscila entre el 31%²³¹ y el 67% que registraron Osaki *et al*²⁵¹. Según Oliaro *et al*²⁵² esta patología es fundamentalmente cardiovascular y/o respiratoria. Al igual que la comorbilidad, las tasas de morbilidad operatoria de las series de pacientes ancianos son altas. Es lógico pensar que los pacientes que presentan más comorbilidad son también los que sufren de forma estadísticamente significativa el mayor porcentaje de efectos adversos en el postoperatorio^{240,252}. Para Licker *et al*¹³⁵ la enfermedad coronaria es la principal causante de morbimortalidad. Parece que las complicaciones cardiovasculares son las más serias²⁴¹, y la arritmia una de las complicaciones más frecuentes (22%²³⁶). Sin embargo, las complicaciones respiratorias también son muy numerosas e importantes y aparecen sobre todo en enfermos con malas PFR previas²⁵¹.

Con todo, en los últimos tiempos el límite de edad para la cirugía se ha llegado a situar por encima de los 80 años^{253,254}. El tratamiento del cáncer de pulmón en pacientes de edad avanzada ya no se basa en la premisa de que la cirugía es demasiado arriesgada^{234,255}, sino en que el paciente haya sido seleccionado correctamente^{256,257}, de la técnica adecuada²²³, y unos meticulosos cuidados perioperatorios²⁵⁸.

Un buen planteamiento para poder ofrecer una alternativa quirúrgica segura en estos pacientes de alto riesgo puede ser la realización de resecciones regladas ahorradoras de parénquima para intentar disminuir el peligro asociado a la resección de una cantidad más importante de tejido pulmonar^{223,258}. Kilic *et al*²²³ evalúan la evolución postoperatoria y las tasas de supervivencia a largo plazo de una serie de 184 ancianos, todos ellos con un CP en estadio I, donde un grupo recibía tratamiento quirúrgico mediante segmentectomía reglada y otro con una lobectomía. Las tasas de complicaciones postoperatorias y de mortalidad eran notablemente menores (11,5 vs 25,5% y 1,3 vs 4,8% respectivamente) en el grupo de la segmentectomía. La supervivencia a los 2, 3 y 5 años tras la intervención fueron similares en ambos grupos, así como la proporción de pacientes libres de enfermedad a los 5 años (49,8% de las segmentectomías vs un 45% de los lobectomizados).

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, y con un bajo grado de evidencia, se considera indicado o desaconsejable la cirugía cuando se valoran una combinación de variables^{259,260}: edad, tipo de resección y estadio tumoral. En pacientes con 70 o más años se considera cirugía cuando el estadio tumoral clínico es IIc o inferior. Un factor desfavorable es la necesidad de neumonectomía, especialmente si es derecha. Los pacientes de 80 o más años se consideran operables cuando el estadio es Ic, y en ellos se indica como resección máxima permisible la lobectomía²⁶¹.

A pesar de la creencia generalizada hasta hace unos años de que la edad avanzada excluía por sí misma la cirugía, estudios recientes han demostrado que la resección del CP puede estar justificada en estos pacientes siempre que hayan sido seleccionados adecuadamente. Es la edad biológica la que debe primar sobre la cronológica a la hora de aceptar o contraindicar que un paciente sea subsidiario de una resección pulmonar. Aunque es cierto que los pacientes ancianos pueden tener un riesgo quirúrgico aumentado en comparación con los más jóvenes, siempre que este no conlleve un empeoramiento excesivo en su calidad tras la cirugía, el aumento en la expectativa de vida que el paciente experimenta en comparación a la que tendría sin ella justifica que se valore en ellos la posibilidad de un tratamiento quirúrgico para su CP.

2.- Sexo

Fumar está fuertemente asociado con el riesgo de CP en hombres y mujeres. Hasta ahora los pacientes femeninos con CP son menos numerosos que los masculinos dentro de la casuística habitual. Pero por desgracia, España se encuentra en los primeros puestos del mundo en lo que se refiere al consumo de tabaco entre las mujeres⁶¹. Y con este aumento en el hábito de fumar han crecido también la incidencia de CP entre las mujeres y las tasas de muerte. Los mismos estudios han puesto en evidencia una disminución o estancamiento de los casos de CP en hombres⁹⁵. Como primariamente fueron los varones quienes sufrieron un mayor impacto del CP, también fueron ellos quienes han dejado de fumar más pronto, y que las mujeres que se incorporaron más tardíamente al hábito empiezan ahora a sufrir las consecuencias²⁶².

INTRODUCCIÓN

No es lógico pensar que el CP vaya a ser una enfermedad diferente según el sexo del enfermo pero, de momento, no está claro si el riesgo relativo de desarrollar la neoplasia es similar en ambos sexos. Quizá el único factor que nos diferencie sea el hormonal. Es conocida la relación de los estrógenos y el desarrollo de adenocarcinoma de mama, endometrio y ovario²⁶³. En un estudio de casos y controles sobre CP y menopausia en mujeres fumadoras, Taioli y Wynder²⁶⁴, encontraron que: (1) la menopausia precoz (a los 40 años o antes) se relacionaba con un riesgo menor de desarrollar un adenocarcinoma pulmonar, (2) que el uso de la terapia sustitutiva con estrógenos aumentaba el riesgo de este tumor, y (3) que existía una relación positiva entre la terapia sustitutiva con estrógenos, fumar y el desarrollo del adenocarcinoma. Este hallazgo también es coincidente con la distribución encontrada de los tipos histológicos del CP. En general, el adenocarcinoma es el tipo más frecuente en las mujeres²⁶⁵, frente al epidermoide de los varones. No podemos olvidar que el adenocarcinoma es, también, la variedad histológica más frecuente entre todos los no fumadores^{266,267}. Sin embargo, la diferencia de diagnósticos histológicos entre hombres y mujeres no se explica sólo por un patrón diferente en el hábito de fumar. Se ha comprobado^{267,268} que los varones fumadores tienen una odds ratio (OR) similar para el desarrollo del carcinoma epidermoide y el CPM. Sin embargo, las mujeres fumadoras la tienen muy superior para desarrollar CPM frente al epidermoide.

Tal y como hemos visto en apartados anteriores, algunos datos de la literatura médica apuntan a que la mujer puede tener mayor susceptibilidad para desarrollar EPOC, que sea de mayor gravedad e incluso mayor mortalidad asociada que los hombres⁹⁶. Sin embargo, existen discrepancias en lo que se refiere a la morbimortalidad del CP en la mujer. Desde la década de 1970, han existido estudios que han aseverado que existía una mayor supervivencia de las mujeres con CP respecto a los hombres, independientemente del estadio, la histología, o el tratamiento²⁶⁹⁻²⁷¹. La causa de este mejor pronóstico aún no está totalmente aclarada, pero probablemente está relacionada con diferencias biológicas subyacentes, incluyendo las interacciones hormonales²⁷². Aunque también se han postulado otras variables como: el diagnóstico de la enfermedad en edades más tempranas que en el varón o una menor morbilidad cardiovascular asociada²⁶⁹. Según De Perrot *et al*²⁶⁵ las mujeres sobreviven más que los hombres, independientemente de la edad, la presencia o no de síntomas, del hábito de fumar, de

INTRODUCCIÓN

las características histológicas y del estadio tumoral pero, este efecto protector, sólo está presente en los estadios iniciales (IA,B y IIA,B) del CPNM.

No obstante, existen también estudios recientes que niegan esta diferencia de supervivencia entre géneros²⁷³. Sea un factor pronóstico o no, todas las series coinciden en que la morbilidad de las pacientes con CP es menor, si bien es cierto que se podría pensar que no es una diferencia real, ya que se trata de un grupo habitualmente más joven^{183,184}. Sin embargo, en el trabajo de Whittle *et al*¹⁸¹ que estudia una serie de pacientes con más de 66 años, todos ellos sometidos a resección pulmonar por CP, se registra una mortalidad superior de los varones frente a las mujeres en todas las categorías de edad creadas. Sólo en el grupo de más de 75 años, la mortalidad femenina fue superior.

Por lo tanto, podríamos decir que no está claro que el sexo del enfermo varíe la morbimortalidad del paciente intervenido por CP, aunque sí determina, en cierta manera, que se desarrolle una u otra variedad histológica, con todo lo que ello implica en cuanto a diferencias en el tratamiento y el pronóstico a largo plazo.

3.- Comorbilidad

El envejecimiento de la población y el incremento de pacientes con enfermedades crónicas determinan que sea habitual tratar quirúrgicamente a muchos enfermos con importante afectación multiorgánica, limitación funcional o deterioro del estado general. Debido a que el CP está fuertemente relacionado con el hábito tabáquico, cabe esperar que la comorbilidad en el momento del diagnóstico sea mucho mayor que estos pacientes.

En la década de los setenta Feinstein²⁷⁴ introdujo en el ámbito médico el término “*comorbidity*” o comorbilidad para describir “la presencia en un mismo individuo de dos o más procesos patológicos independientes, de etiopatogenia y fisiopatología distintas”. El efecto deletéreo de esta asociación de patologías, físicas y/o psicológicas, reside en el deterioro sinérgico que provocan en órganos vitales (ya sea por las enfermedades como tal o por los tratamientos que a consecuencia de ellas recibe el

INTRODUCCIÓN

paciente), y todo ello se traduce en el compromiso de determinadas opciones terapéuticas. La frecuencia de comorbilidad significativa en los pacientes con CP (enfermedad pulmonar, cardíaca o diabetes) está directamente relacionada con la edad²⁷⁵. Entre 45 y 64 años, la comorbilidad aparece en un 26,6% de los casos, entre los 65 y 74 años, en el 39%, y entre los 75 y los 90 años, en el 46%.

Si abordamos el problema de la comorbilidad dentro de la valoración de la operabilidad, hablaremos de un paciente “inoperable” cuando padezca una “patología asociada física o mental grave e incontrolable, o cualquiera que limite seria y permanentemente las capacidades psicofísicas más básicas del paciente o cuyo pronóstico intrínseco sea fatal a corto plazo”²⁶⁰. Según Janssen-Heijnen *et al*²⁷⁶, la tasa de resección del CP localizado en pacientes menores de 70 años, sin enfermedades asociadas, es del 94%. Sin embargo, esta tasa se reduce al 67% si el paciente sufre EPOC o incluso al 64% si asocia diabetes mellitus (DM).

El análisis de las comorbilidades que padece un paciente es complejo, pues el solapamiento sintomático de los diversos procesos, la ocasional escasez de síntomas y la variabilidad en los criterios diagnósticos hacen difícil su adecuada valoración. Existen diversas escalas para valorar la comorbilidad, como la *Charlson Comorbidity Scale*²⁷⁷⁻²⁷⁹ o el *Kaplan-Feinstein Index*^{280,281}. Este tipo de índices han sido utilizados para estudiar la influencia de la patología concomitante en diversos tipos de cáncer²⁸²⁻²⁸⁵. Muchas de las enfermedades que según el estudio de estas escalas se han postulado como muy influyentes en el pronóstico de algunas neoplasias, no han resultado serlo tanto en el caso del CP, y en muchos casos estos pacientes presentan algunas patologías muy determinantes para la evolución del CP que en otras series son muy infrecuentes o irrelevantes²⁸⁶. Wang *et al*²⁸⁷ realizaron un estudio retrospectivo de 436 pacientes con CP en estadio I que se sometieron a una resección pulmonar completa a fin de evaluar cuáles eran los ítems recogidos en ambos índices que resultaban tener más influencia sobre el pronóstico. Tener más de 65 años, un índice de Charlson igual o superior a 2, estadios iguales o superiores a IB, y la neumonectomía resultaron ser los factores más frecuentemente relacionados con una baja supervivencia a 5 años.

Existe una amplia variedad de enfermedades que pueden complicar el postoperatorio de cualquier intervención, pero que por si solas no son una

INTRODUCCIÓN

contraindicación absoluta para la cirugía. Por ejemplo, la hipertensión arterial sistémica (HTA), las enfermedades renales, hepáticas, metabólicas, la obesidad, la malnutrición, el abuso del alcohol y/o de la nicotina²⁸⁸.

De los 12439 pacientes recogidos en el trabajo de Romano y Mark²¹⁷, el 0,3% asociaban al CP insuficiencia renal crónica (IRC), el 0,5% alguna enfermedad hepática crónica, el 0,7% obesidad, el 0,9% dependencia de alcohol y/o drogas, el 4,6% DM y el 12,1% hipertensión arterial sistémica (HTA). Décadas después, en el reciente estudio publicado en 2010 por el francés Marret *et al*⁹, las patologías que padecen los pacientes con CP son similares, pero han experimentado un notable aumento de la prevalencia, probablemente relacionada con que actualmente la media de edad de diagnóstico y tratamiento del CP se ha elevado. En la serie de Marret las comorbilidades más frecuentes han sido: EPOC (33%), HTA (26%), vasculopatía periférica (12%), consumo habitual de alcohol (12%), y cardiopatía isquémica y la diabetes mellitus (ambas en un 9%). En la serie del americano Domínguez-Ventura *et al*²⁴⁶, la frecuencia de patología asociada es encabezada por los procesos neoplásico previos (21%), seguidos por la insuficiencia renal (11%), el IAM y revascularización quirúrgica (9%), DM (8%), ictus (6%), corticoterapia (4%), revascularización cardíaca percutánea (2%) y el consumo habitual de alcohol (1%). De todos ellos, únicamente los antecedentes de ictus resultaron estar asociados a una mayor morbilidad postoperatoria en su serie.

En 2003, Tammemagi *et al*²⁸⁶ evaluaron el impacto que tienen las comorbilidades en la supervivencia de 1155 pacientes con CP. El 11,7% no presentaban patología asociada en el momento del diagnóstico, mientras que el 54,3% tenía 3 o más enfermedades. Tras un análisis multivariante, detectaron que el 21,2% de sus pacientes padecía una serie de enfermedades que tenían una influencia estadísticamente significativa en la evolución del CP, y que habían sido pasadas por alto en otros estudios al ser poco frecuentes en la población general. La tuberculosis, el cáncer metastático previo, la patología tiroidea, las alteraciones hidroelectrolíticas, la anemia, las enfermedades hematológicas, la demencia, las enfermedades neurológicas, la insuficiencia cardíaca congestiva, la EPOC, el asma, la fibrosis pulmonar, las enfermedades hepáticas o renales, el sangrado gastrointestinal, las conectivopatías, el HIV (virus de la inmunodeficiencia humana) o SIDA (síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida), y la osteoporosis resultaron estar relacionados con la disminución

INTRODUCCIÓN

de la supervivencia en el CP. Sin embargo, la patología vascular periférica presentaba, según su análisis, un efecto positivo en la evolución de la enfermedad. Diversos autores han señalado la posibilidad de que el tratamiento con fármacos anticoagulantes que estos pacientes reciben interfiera con la proliferación, migración y capacidad de invasión de diversos tipos de cáncer²⁸⁹⁻²⁹². No existen estudios concluyentes que aseveren que los tratamientos anticoagulantes mejoran la supervivencia en el CP como consecuencia de su actuación directa sobre las células tumorales^{293,294}. Sin embargo la mayoría de los grupos coinciden en que su efecto inhibitor sobre la formación de fibrina y trombina disminuye la incidencia de complicaciones tromboembólicas en los pacientes con CP.

Según Tammemagi *et al*²⁸⁶, la variabilidad de la supervivencia se explica en un 25,4% por el estadio tumoral, el 6,1% por las comorbilidades, el 9,2% por los tratamientos concomitantes, el 3,7% por la edad, el 1,3% por la histología y en un 3,5% por esa relación de enfermedades poco consideradas en otros estudios. En su estudio, el grado en la escala de comorbilidad de Charlson era un predictor estadísticamente significativo, pero sólo explicaría el 2% de la variabilidad en la supervivencia, tanto en estadios precoces como avanzados de la enfermedad. La causa podría residir en el hecho de que con los ítems que se recogen para la elaboración de este índice se ponderan mucho patologías poco importantes para los pacientes con CP, y se dejan de captar muchas enfermedades que pueden ser muy determinantes.

En España, un estudio sobre la incidencia del CP en la comunidad autónoma de Castilla y León durante 1997²⁹⁵ detectó que la asociación CP y EPOC se daba en la mitad de los pacientes. La patología cardíaca estaba presente en un 14%, la enfermedad vascular periférica en el 9%, la hipertensión arterial en el 11% y la diabetes mellitus en el 7% de los CP. Otro estudio español, realizado por López Encuentra *et al*²⁹⁶ en cerca de 3000 pacientes operados de CP entre los años 1993 y 1997, el 73% de los casos (2189 pacientes) presentaban alguna o varias comorbilidades. La mitad eran EPOC, y un 32% de ellos tenía un FEV₁ inferior al 70%.

La incidencia de complicaciones pulmonares en los pacientes con EPOC depende sobre todo de la severidad de la enfermedad pulmonar. Nagasaki *et al*¹⁸⁸ encontraron que, a mayor severidad de la EPOC, mayor frecuencia de complicaciones

INTRODUCCIÓN

respiratorias postoperatorias: 10% en los pacientes con PFR normales frente al 16% en el grupo con alteración severa de las PFR. Smetana *et al*²⁹⁷ determinaron que el riesgo relativo de sufrir complicaciones pulmonares en estos pacientes era 4,7 veces mayor que en los pacientes con PFR normales. Esta probabilidad puede verse reducida con el tratamiento combinado con broncodilatadores, fisioterapia, antibióticos, corticoides inhalados, y con el cese del hábito de fumar.

Si bien, gran parte de los pacientes que van a someterse a una resección pulmonar por CP padecen secuelas respiratorias más o menos severas de su hábito tabáquico, existen habitualmente otras muchas patologías van a condicionar en gran medida el planteamiento anestésico y quirúrgico. Según el esquema descrito en la última revisión de la GOLD, la afectación sistémica o extrapulmonar del tabaco engloba alteraciones del sistema cardiovascular, del estado nutricional, del aparato músculo-esquelético, y produce anemia y depresión⁷⁹.

La presencia de otras enfermedades, principalmente cardiorrespiratorias puede limitar las posibilidades terapéuticas del CP. Sólo un tercio de los enfermos con CP tienen lesiones resecables en el momento del diagnóstico, y cierto número de ellos no se puede beneficiar de la resección quirúrgica por sufrir una disfunción cardiopulmonar importante¹¹.

La enfermedad cardiovascular es una de las principales causas de mortalidad en la EPOC, fundamentalmente en pacientes con enfermedad leve a moderada²⁹⁸. El tabaco es factor de riesgo común para ambas patologías, y por eso la EPOC aumenta de manera independiente el riesgo de desarrollar: arteriosclerosis, ictus, insuficiencia cardíaca (RR 4,09), arritmias (RR 2,81), infarto agudo de miocardio (RR 1,51)²⁹⁹, y de muerte por causas cardiovasculares entre 3 y 4 veces³⁰⁰. A pesar de la estrecha asociación de estas dos enfermedades, no se conocen aún con exactitud todos los mecanismos patológicos que las relacionan. Algunos estudios apoyan la hipótesis de que la existencia de una inflamación crónica de bajo grado favorece la formación de placas de ateroma en los pacientes EPOC. Moléculas como la PCR podrían estar involucradas en el proceso de amplificación de la respuesta inflamatoria, junto con la activación del complemento y la captación de lipoproteínas de baja densidad (LDL) por los macrófagos, creando así el nicho para la adhesión de leucocitos al endotelio³⁰¹.

INTRODUCCIÓN

La presencia de enfermedad coronaria¹³⁵, la insuficiencia cardíaca congestiva, la enfermedad valvular severa y las arritmias significativas son los principales predictores de aumento del riesgo cardiovascular perioperatorio^{302,303}. En estos pacientes, la resección pulmonar mayor puede considerarse un riesgo añadido, al amputar lecho vascular pulmonar de forma significativa²⁶¹. Nagasaki *et al*¹⁸⁸ observaron que en pacientes menores de 70 años, tener antecedentes cardiológicos duplicaba la aparición de complicaciones mayores y de mortalidad postoperatoria (8% frente al 17%). Sin embargo, en el grupo de los mayores de 70, los pacientes tenían complicaciones cardiológicas con mayor probabilidad pese a no tener antecedentes conocidos, y la diferencia en la aparición de complicaciones entre los dos grupos era mucho menor (16% frente al 20%).

No obstante, las complicaciones cardíacas tras cirugías no cardíacas dependen, no sólo de los factores de riesgo específico, sino también del tipo de intervención y de las circunstancias bajo las que se realiza^{304,878,879}. Cualquier intervención genera una respuesta neuroendocrina al estrés que se traduce en hipertensión, taquicardia, incremento en el consumo miocárdico de oxígeno e hipercoagulabilidad. La indicación quirúrgica urgente, magnitud, tipo y duración del procedimiento, así como la temperatura, pérdida sanguínea y cambios en el volumen intravascular³⁰⁵ influyen también en el desarrollo de efectos adversos perioperatorios.

En la valoración del paciente cardiópata, numerosos han sido los intentos por expresar de manera objetiva el cálculo del riesgo basado en criterios multifactoriales³⁰⁶: Goldman³⁰⁷ (1977), Detsky³⁰⁸ (1986) y Lee³⁰⁹ (1999). El Índice Lee es una modificación del de Goldman, y se considera actualmente el mejor índice para predicción de riesgo cardiovascular en cirugía no cardíaca. Contiene cinco ítems clínicos que contribuyen con idéntico peso en la determinación del riesgo: historia de cardiopatía isquémica, de enfermedad cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, DM insulino-dependiente e insuficiencia renal. Para la gradación dentro de esta escala es preciso obtener de todos los pacientes que vayan a ser sometidos a resección pulmonar, al menos: una detallada historia clínica, una exhaustiva exploración física, un electrocardiograma (ECG)³¹⁰, una analítica (con hemograma, bioquímica y coagulación)³¹¹, y una RX tórax³¹². Las recomendaciones actuales apuntan a que se debe obtener una orientación sobre la capacidad funcional del paciente, sin necesidad de

INTRODUCCIÓN

tener pruebas complementarias más complejas, interrogándolo sobre su actividad cotidiana. Una capacidad funcional inferior a 4 METs limita para actividades como subir dos tramos de escalera, y se relaciona con eventos adversos cardíacos perioperatorios^{313,314}.

Según las vigentes *Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery* europeas de 2009³¹⁵ y las americanas *ACC/AHA Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Care for Noncardiac Surgery* de 2007, la cirugía intratorácica se considera un procedimiento de riesgo intermedio (1-5%)^{310,316} para el desarrollo de complicaciones cardiovasculares perioperatorias .

Según estas guías^{310,315}, los antecedentes clínicos de angor, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, ictus, insuficiencia renal, y diabetes insulino-dependiente constituyen los factores de riesgo más determinantes para el desarrollo de complicaciones cardiovasculares en el contexto de cualquier otra cirugía mayor.

A. Hipertensión arterial sistémica

La HTA es una patología muy común, su prevalencia alcanza el 25% entre la población adulta, y aumenta con la edad. Un tratamiento inadecuado o la ausencia del mismo exhibe una respuesta exagerada ante el estímulo quirúrgico, pudiendo provocar intensas fluctuaciones en la presión arterial y signos de isquemia miocárdica en el ECG³¹⁷⁻³²⁰. La isquemia intraoperatoria se correlaciona con mayor morbilidad cardíaca postoperatoria, y un buen control de la presión arterial preoperatorio puede ayudar a disminuirla^{321,322}.

Numerosos estudios han demostrado que la hipertensión arterial grado 1 (PAS <160 mmHg y PAD < 99 mmHg) y grado 2 (PAS <180 mmHg y PAD <110 mmHg) no constituyen un factor de riesgo independiente para complicaciones cardiovasculares en el perioperatorio^{308,321,323}. Un paciente anciano, con una presión arterial diastólica superior a 110 mmHg y sin síntomas sugerentes de disfunción orgánica (cefalea, alteraciones visuales, insuficiencia cardíaca congestiva, etc), no presentará

INTRODUCCIÓN

probablemente un riesgo aumentado de morbilidad perioperatoria. No obstante, idénticas cifras tensionales en un paciente más joven se relacionan fuertemente con un origen renovascular o endocrino, que debe ser filiado antes de la intervención. En la HTA grado 3 (PAS <210 mmHg y PAD <120 mmHg) deben sopesarse las ventajas de demorar la intervención hasta un control adecuado o la utilización de agentes intravenosos que permiten una adecuada optimización en horas.

Curiosamente, los pacientes con HTA suelen ser más proclives a desarrollar hipotensión intraoperatoria que los no hipertensos, especialmente ante maniobras anestésicas con efecto vasodilatador, como la analgesia epidural o la inducción hipnótica. Esto es particularmente llamativo en pacientes que reciben antihipertensivos tipo inhibidores de la conversión de la angiotensina (IECA)^{324,325} o antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA II)³²⁶, y por ello se recomienda no administrarlos el día de la intervención^{327,328}.

B. *Cardiopatía isquémica*

En un trabajo de los españoles Duque *et al*³²⁹, se objetivó que la mortalidad operatoria en presencia de enfermedad cardíaca, la mayoría por causa isquémica, es el doble que en su ausencia. Este dato es válido para neumonectomías (el 25% frente al 12%) y para el resto de resecciones pulmonares (7,6% frente al 4,6%).

La presencia de cardiopatía isquémica (CI) en aquellos pacientes con antecedentes de infarto de miocardio, revascularización quirúrgica o percutánea o un cateterismo positivo es muy obvia. Pero existen pacientes con enfermedad severa de dos o tres vasos coronarios no sospechada, ya sea porque presenten síntomas atípicos o porque tengan una limitación funcional debida a otras causas, como la artrosis o la vasculopatía periférica. En este tipo de enfermos cobra una especial importancia el despistaje durante la entrevista y exploración física de signos y síntomas sugerentes de cardiopatía. La realización de una prueba de esfuerzo es recomendable si existe el conocimiento o la sospecha fundada de su existencia, y en caso de normalidad indicará que el riesgo de infarto tras una intervención es bajo³¹⁰. Aunque no hay ensayos clínicos

INTRODUCCIÓN

adecuados que apoyen una recomendación firme, las actuales guías³¹⁰ aconsejan demorar la intervención de 4 a 6 semanas en caso de infarto reciente.

La mortalidad operatoria de los pacientes con IAM previo no revascularizado o insuficiencia cardíaca puede verse aumentada en hasta un 6%²⁴⁶. El objetivo de la revascularización coronaria en los pacientes con cardiopatía isquémica conocida es prevenir el infarto perioperatorio letal. Aunque es particularmente efectiva en los pacientes con alto grado de estenosis, no lo es tanto para prevenir la ruptura de placas vulnerables más pequeñas durante el perioperatorio³³⁰.

Los pacientes con una revascularización coronaria quirúrgica previa existosa tienen menor riesgo de complicaciones que aquellos que recibieron tratamiento percutáneo, especialmente si se trata de 3 ó más vasos, presentan mala contractilidad del ventrículo izquierdo, o se someten a una cirugía de alto riesgo³³¹. Sólo existen dos estudios randomizados que evalúen el papel de la revascularización profiláctica antes de una intervención no cardíaca en pacientes estables. El *Coronary Artery Revascularization Prophylaxis Trial*³³² no objetivó diferencias en morbimortalidad entre la estrategia conservadora y la revascularizadora. El segundo ensayo, DECEREASE-V³³³, tampoco detectó diferencia en la morbimortalidad en los 30 días siguientes a la intervención entre los pacientes revascularizados y los que no. A pesar de la ausencia de más datos científicos, las actuales guías sí recomiendan la revascularización miocárdica previa a una cirugía mayor en los pacientes que presenten o hayan presentado signos de isquemia³¹⁵.

C. Valvulopatías

Los pacientes con disfunciones valvulares presentan un elevado riesgo de complicaciones cardiovasculares perioperatorias³³⁴. Deberemos disponer de un ecocardiograma de todos los pacientes con valvulopatía conocida o sospechada a fin de conocer su severidad y repercusiones.

La estenosis aórtica (EAo) severa (área valvular $< 1 \text{ cm}^2$) es la valvulopatía más frecuente entre la población anciana³³⁵, y representa la disfunción valvular con mayor

INTRODUCCIÓN

riesgo de complicaciones en el perioperatorio^{336,337}. Supone una contraindicación relativa para la realización de técnicas de analgesia neuroaxial (como la epidural torácica), y se relaciona con una inestabilidad hemodinámica profunda y refractaria ante los cambios en la volemia o en las resistencias vasculares periféricas que pueden acontecer durante la intervención^{334,338}.

Si la EAO severa es sintomática, la cirugía pulmonar debe posponerse hasta que se le realice un recambio valvular, y en los casos asintomáticos se requiere una evaluación cardiológica reciente (menos de un año). Si el paciente no es candidato a cirugía cardíaca por su elevada comorbilidad, se puede realizar una valvuloplastia o un implante valvular percutáneo^{337,339}.

Diversos autores^{340,341} señalan que la mortalidad en aquellos pacientes que decidan someterse a cirugía mayor sin sustitución valvular previa asciende al 10%. Por su parte, Zahid *et al*³⁴² aseguran que la presencia de EAO severa se relaciona con un riesgo aumentado de infarto (OR 1,55), pero no de muerte.

La presencia de estenosis mitral (EM) severa (área valvular $< 1,5 \text{ cm}^2$) puede ser el origen de complicaciones en el perioperatorio ya que se asocia a una mayor dificultad de llenado del ventrículo izquierdo, a la presencia habitual de fibrilación auricular con elevado riesgo embolígeno y de insuficiencia cardíaca, y a la terapia concomitante con anticoagulantes^{310,334}. La sustitución valvular no está indicada antes de una cirugía no cardíaca, salvo que con ello se prolongue la supervivencia y se eviten complicaciones no relacionadas con la intervención actual³¹⁰. En caso de EM severa, el paciente se puede beneficiar de una valvuloplastia o de una sustitución valvular³⁴³, sólo si la intervención a la que va a someterse está comprendida en el grupo de “alto riesgo” de las guías vigentes, en el que no se incluye a la cirugía intratorácica^{310,344}.

En general, las valvulopatías por insuficiencia son mejor toleradas y la optimización de su tratamiento farmacológico antes de la resección pulmonar suele ser suficiente.

En aquellos pacientes que ya son portadores de válvulas cardíacas protésicas, el tratamiento anticoagulante y/o antiagregante deberá ser modificado previo a la

INTRODUCCIÓN

intervención de acuerdo a los protocolos de consenso vigentes³⁴⁵, y deberá realizarse de manera sistemática profilaxis antibiótica para evitar la endocarditis infecciosa^{346,347}.

D. *Arritmias*

El hallazgo de trastornos en la conducción cardíaca reflejan frecuentemente la presencia de cardiopatía, toxicidad por fármacos o alteraciones metabólicas. En los pacientes con arritmias sintomáticas, especialmente supraventriculares, es obligatorio realizar un estudio electrofisiológico, y una ablación para evitar su recurrencia en el perioperatorio³⁴⁸.

Desarrollar alteraciones del ritmo en el postoperatorio es frecuente, ni los avances anestésicos, ni los cuidados extremos postoperatorios o en la técnica quirúrgica han logrado modificar la incidencia de arritmias postoracotomía: desde el 9%³⁴⁹ al 24%³⁵⁰ descrito en pacientes sometidos a neumonectomía. El desarrollo de arritmias en el postoperatorio parece tener un origen multifactorial³⁵⁰, sin embargo, podrían identificarse a la edad por encima de 65 años, la neumonectomía derecha, intrapericardica o extrapleural, como factores que aumentan el riesgo de que ocurra. En general, la fibrilación auricular o el flutter auricular, las más frecuentes, suelen responder al tratamiento y como complicación aislada no suelen representar un serio peligro^{183,349} a no ser que los cambios en el gasto cardíaco modifiquen el balance hemodinámico y no sean reconocidas de forma precoz. Por ello, en los análisis de factores de riesgo se han visto incluidas como un factor responsable de morbilidad postoperatoria menor^{183,189}, aunque se han asociado con una supervivencia menor a largo plazo³⁵¹. Recientemente Cardinale y Salvaticini^{352,353} han publicado diversos trabajos en los que cuantifican los niveles de un subtipo del Péptido Natriurético tipo B (NT-proBNP) como predictor de riesgo de FA tras resección pulmonar por CP. El aumento preoperatorio de los niveles de NT-proBNP, parecen predecir la aparición de FA postoperatoria en pacientes sometidos a cirugía torácica, y podría resultar útil para detectar a los pacientes de alto riesgo.

Tener antecedentes de patología cardíaca no contraindica la cirugía siempre que se realicen los estudios adecuados para conocer la reserva cardíaca del paciente, y se

INTRODUCCIÓN

apliquen las medidas preventivas y terapéuticas adecuadas para evitar complicaciones perioperatorias.

E. *Vasculopatía arterial periférica*

La prevalencia de vasculopatía es frecuente en la población fumadora, según Thorgeirsson *et al*³⁵⁴, existe un gen en el cromosoma 15q24 relacionado con la dependencia del tabaco, y cuya alteración también se relaciona con la aparición de enfermedad vascular. El análisis uni y multivariante de Duque *et al*¹⁸³ sobre factores predictivos de morbilidad operatoria en CP detectó que la enfermedad vascular periférica también era un factor independiente (50,9% de los casos tuvieron alguna complicación. OR 2,20), y que junto a la realización de una neumonectomía, eran los factores más determinantes de la morbilidad operatoria.

La arteriopatía con afectación de la circulación cerebral ha aumentado debido al envejecimiento de la población, y cada vez es más frecuente intervenir a pacientes con este tipo de patología. Al contrario de la creencia común, la mayoría de los ictus en el postoperatorio no se producen por hipoperfusión, sino que pueden ocurrir ante la presencia de una autorregulación cerebral intacta³⁵⁵, y son los mecanismos embólicos e isquémicos los más frecuentes. Muchos ictus nunca se diagnostican ya que cursan sólo con síntomas neuropsicológicos, sin ningún déficit sensitivo-motor. Un ictus reciente constituye el predictor más potente de padecer un nuevo episodio en el perioperatorio con una OR de 3,80 (IC 1,23-11,67)²⁴⁶. Según la Sociedad Británica del Tórax, en todo paciente con antecedentes de accidente cerebrovascular o portador de un soplo carotídeo, deberá realizarse un eco-Doppler, y si la obstrucción es superior al 70% cabe considerar la realización de procedimientos radiointervencionistas o quirúrgicos para garantizar una adecuada perfusión cerebral previos a la resección torácica²⁵⁹.

F. *Insuficiencia renal*

La existencia de insuficiencia renal preoperatoria (niveles de creatinina en sangre superiores a 2 mg/dl o una disminución del filtrado glomerular) pueden

INTRODUCCIÓN

constituir un riesgo añadido para el desarrollo de una disfunción más severa en el postoperatorio^{356,357}, y de eventos cardíacos adversos³⁰⁹. No obstante, otros autores afirman que niveles de creatinina por encima de 1,5 mg/dl no se asocian a un riesgo significativo de complicaciones postoperatorias tras la resección pulmonar mayor²⁴⁶.

Los pacientes con IRC en tratamiento con hemodiálisis sometidos a resección pulmonar presentan tasas de morbilidad postquirúrgica elevadas³⁵⁸⁻³⁶¹, pudiendo llegar al 74% en algunas series³⁶². Por esta razón, algunos autores³⁶³ descartaban realizar una resección pulmonar mayor a pacientes en hemodiálisis. Existen pocos estudios³⁶⁴ sobre el manejo perioperatorio y resultados de estos pacientes, pero actualmente se considera que padecer IRC en tratamiento con hemodiálisis no constituye una contraindicación para la cirugía, no obstante es fundamental en este tipo de pacientes extremar los cuidados perioperatorios, ya que su elevada prevalencia de infecciones, insuficiencia cardíaca y aterosclerosis cerebral y cardíaca, hace aumentar de manera considerable el riesgo de la intervención³⁵⁹.

G. *Diabetes mellitus*

La diabetes mellitus es un importante factor de riesgo de complicaciones cardiológicas perioperatorias y muerte. La hiperglucemia promueve la aterosclerosis, la disfunción endotelial y la activación de plaquetas y citocinas proinflamatorias. El estrés quirúrgico puede provocar la inestabilidad de placas de ateroma preexistentes, favorece la trombosis y el infarto de miocardio. Los pacientes con niveles prediabéticos de glucosa que se someten a cualquier tipo de cirugía mayor tienen un riesgo duplicado de infarto, de eventos cardiológicos adversos a medio y largo plazo, y de fallecimiento por causas cardiovasculares^{365,366}. Una hiperglucemia de reciente comienzo se relaciona con un riesgo de desarrollar efectos adversos igual o superior al que presentan los diabéticos conocidos³⁶⁷.

Los resultados del ensayo NICE-SUGAR³⁶⁸ sugieren que el mantenimiento de la normoglucemia (80-100 mg/dl) presenta beneficios sobre una actitud tolerante con los niveles altos de glucosa, tales como una disminución de las complicaciones infecciosas o una menor dependencia de la ventilación mecánica. El *Framingham Heart Study*³⁶⁹,

INTRODUCCIÓN

puso de manifiesto que existe relación entre EPOC, diabetes y función pulmonar. Aquellos pacientes fumadores que padecían diabetes mellitus (DM) presentaban una disminución media de su capacidad vital forzada (CVF) de 251 ml en comparación a aquellos fumadores no diabéticos.

4.- Otros factores condicionantes del riesgo postoperatorio

H. *Estado nutricional*

El estado nutricional influye de forma importante en la evolución postoperatoria, sobre todo en la cirugía mayor. Las deficiencias nutricionales provocan fundamentalmente un aumento de las infecciones severas, sepsis y mortalidad³⁷⁰⁻³⁷².

Tradicionalmente se ha pensado que los síntomas de la EPOC podrían afectar a la ingesta dietética de estos pacientes. Sin embargo, en la actualidad, se cree que la disminución de la ingesta calórica no es muy prominente, excepto en períodos de exacerbación. En contraste, se dispone de evidencias que indican un incremento en el metabolismo basal y de los requerimientos metabólicos que con frecuencia no se acompañan de un aumento proporcional del aporte nutritivo. Las causas de este aumento son todavía inciertas, y se especula con que la presencia de una respuesta inflamatoria sistémica intensa puede ser uno de los mecanismo principales⁷⁹.

Schols *et al*³⁷³ observaron que la pérdida de peso en estos enfermos está principalmente condicionada por la pérdida de masa muscular, y en menor proporción a la disminución de la masa grasa. La malnutrición influye de esta forma en la capacidad de hacer del ejercicio en los pacientes EPOC, y está directamente relacionada con el ejercicio máximo que un individuo es capaz de realizar³⁷⁴. Schols *et al*³⁷⁴ determinaron en 54 pacientes EPOC los niveles de creatinina y el porcentaje, respecto al peso ideal, de su peso corporal y a su masa libre de grasa, medidos mediante parámetros antropométricos e impedancia bioeléctrica, y lo relacionaron con la distancia recorrida en un *walking test* de 12 minutos. Objetivaron que existe una relación directamente proporcional entre el porcentaje de masa muscular medido mediante impedancia bioeléctrica y la distancia recorrida por el sujeto.

INTRODUCCIÓN

El grupo Yang *et al*³⁷⁵ publicó en 2010 un estudio prospectivo sobre una cohorte de casi 220.000 enfermos de EPOC, en el que relacionaba IMC y mortalidad a 5 años en los pacientes EPOC. Objetivaron que cuando el IMC baja, aumenta la mortalidad. De hecho, cuando el IMC descende hasta 5 puntos por debajo del valor promedio del 90% de los EPOC en China (IMC igual o inferior a 25 Kg/m²), la mortalidad aumenta hasta un 31% (IC 95% 18-45%).

Existe por tanto una relación inversa, no lineal, entre el IMC (índice de masa corporal) y la supervivencia en la EPOC. La mayor parte de los estudios sitúan el límite a partir del cual aumenta la mortalidad en un IMC igual o inferior a 20-21^{373,376}.

Aunque el IMC fue uno de los parámetros pioneros, el seguimiento de cohortes más amplias y la aparición de nuevos parámetros pronósticos han disminuido su trascendencia como marcador evolutivo de la enfermedad. Algunos autores aseguran que el valor de determinados índices nutricionales, como la concentración de albúmina, pueden predecir una mala evolución postoperatoria³⁷⁷. Durante una época se consideró que la hipoalbuminemia era un consistente factor de riesgo de complicaciones^{205,259,378}.

Brianchi *et al*³⁷⁹ en un estudio retrospectivo demostraron una correlación estadísticamente significativa entre los niveles de pre-albúmina y el desarrollo de complicaciones postoperatorias tras resección de CP. El 43,75% de los pacientes que presentaron complicaciones, tuvieron bajos niveles de pre-albúmina en el preoperatorio. Sin embargo, Win *et al*³⁸⁰ en un estudio realizado sobre 146 pacientes para resección de CP, no encontraron relación entre ambos parámetros.

La relación entre las variables peso y operabilidad es múltiple. La pérdida de peso involuntaria de más del 10% del peso habitual se considera un factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones tras una resección pulmonar mayor³⁷⁸, y la obesidad es siempre un elemento adverso en cualquier tipo de intervención. El sobrepeso dificulta la movilización de la caja torácica, facilita el acúmulo de secreciones, la aparición de atelectasias y la presencia de cardiopatía isquémica cardíaca asociada³⁸¹. Pero, a pesar de todo, parece no tener un efecto tan nocivo como la desnutrición en los pacientes EPOC.

INTRODUCCIÓN

La corrección, en lo posible, de estos parámetros relacionados con el peso y la nutrición puede hacer revertir el riesgo de complicaciones postoperatorias. Se preconiza que la terapia nutricional durante los 7-10 días previos a la cirugía para aquellos pacientes con una pérdida reciente de peso superior al 10% o con niveles de albúmina séricas inferiores a 2,5 gr/dl³⁷⁸.

Aunque el estado nutricional del enfermo se muestra como un factor importante para determinar el riesgo de la cirugía, todo apunta a que se trata de una herramienta optimizable más que puede relacionarse con ciertas complicaciones y/o muerte postoperatoria.

I. *Disfunción muscular y Osteoporosis*

Existe abundante bibliografía sobre las anormalidades estructurales, funcionales y metabólicas que ocurren en la musculatura esquelética de los pacientes EPOC³⁸²⁻³⁸⁶. Numerosos estudios han descrito una disminución de la masa, la fuerza y resistencia la musculatura esquelética (especialmente de miembros inferiores), una menor capacidad de esfuerzo y un mayor consumo de recursos sanitarios en los pacientes EPOC³⁸⁶⁻³⁸⁸. Es probable que la alteración estructural más relevante sea el cambio en la distribución de las fibras³⁸⁵.

En general, la fuerza del músculo esquelético está relacionada con el porcentaje de masa muscular y la contractilidad de la miofibrilla. Los diferentes grupos musculares estriados del organismo están compuestos por distintas proporciones de una mezcla de fibras: fibras tipo I y tipo II. Las fibras tipo I son rojas por su riqueza en mioglobina, están adaptadas para la fosforilación oxidativa de los ácidos grasos y tienen una contracción lenta, continuada y resistente a la fatiga. Las fibras tipo II contienen poca mioglobina, obtienen energía de la glucólisis y están adaptadas para la contracción rápida y discontinua³⁸⁹. En varios modelos animales la desnutrición prolongada se asocia a una reducción proporcional de la masa del músculo diafragma como resultado de una disminución en la sección transversal de sus miofibrillas, y esto implica una disminución en la fuerza del músculo. El efecto de la desnutrición es mayor en las fibras

INTRODUCCIÓN

tipo II o rápidas^{390,391}, las que más contribuyen a la sección transversal, ocupando su lugar las fibras lentas, de esta manera la tensión muscular durante las actividades diarias está preservada, pero la potencia del diafragma está mermada y estos pacientes presentarán un mayor consumo de oxígeno muscular, peores pruebas funcionales y tendencia a la fatiga con el ejercicio³⁷⁴.

El efecto de la malnutrición también se refleja en la actividad de las enzimas oxidativas: la fosfofrucokinasa y la lactatodeshidrogenasa (LDH) aumentan a consecuencia de una creciente actividad glucolítica, mientras que la citrato sintetasa disminuye como resultado de un menor metabolismo aeróbico^{384,392}. El análisis de la actividad de la enzima glucolítica lactatodeshidrogenasa ha arrojado resultados variables. Existen 5 tipos de isoenzimas de LDH, y es posible que los niveles totales no estén alterados, pero sí el patrón de distribución de las mismas.

En la actualidad, determinar si la etiopatogenia de la disfunción de los músculos en la EPOC es fruto del desacondicionamiento o si se debe a una verdadera miopatía sigue siendo tema de debate. Los datos disponibles indican que las alteraciones se deben a un complejo proceso multifactorial, en el que participan factores como la hipoxia, el desentrenamiento físico, las anomalías nutricionales, los fármacos y el desarrollo de un proceso inflamatorio sistémico³⁹³. Día a día se van descubriendo la presencia de nuevos elementos que también parecen estar relacionados con el proceso, como la alteraciones del metabolismo del óxido nítrico (NO) muscular. El NO es una molécula que, a bajas concentraciones, participa en la regulación de procesos fisiológicos; sin embargo, a concentraciones elevadas, tiene capacidad oxidante y puede producir lesión celular³⁹³.

La osteoporosis es otro problema frecuente en los pacientes con EPOC severa, Jorgensen *et al*³⁹⁴ observaron que el 68% de sus pacientes broncópatas tenían osteoporosis u osteopenia. Los resultados de este estudio indican que el uso de corticoides por sí solo no puede explicar una prevalencia tan elevada. Existen datos que asocian la pérdida de la densidad mineral con la pérdida de la masa muscular³⁹⁵, y cabría la posibilidad de especular con la participación de mecanismos comunes en la patogenia de ambos problemas. Es probable que la osteoporosis en estos enfermos

INTRODUCCIÓN

también tenga un origen multifactorial, y contribuyan a ella mecanismos como el desuso, la malnutrición, el uso de corticoides y la inflamación sistémica³⁹³.

Condicionados por sus síntomas, los pacientes EPOC se ven con frecuencia forzados a vivir un estilo de vida sedentario, entrando así en un círculo vicioso de inactividad-desentrenamiento-anormalidades musculoesqueléticas. La disminución en la actividad física de los pacientes EPOC, estimada a través de cuestionarios, se relaciona con un aumento en el número de admisiones hospitalarias³⁹⁶ y de la mortalidad respiratoria y global³⁹⁷. La medición más objetiva de la actividad física mediante acelerómetros ha permitido confirmar que hay una disminución en la capacidad de hacer ejercicio en estos pacientes respecto a la población general, y que este fenómeno se va haciendo más patente conforme aumenta la disnea de esfuerzo a causa de la progresión en la obstrucción de la vía aérea³⁹³.

Los programas de rehabilitación respiratoria perioperatorios son fundamentales para mejorar la función muscular, la capacidad oxidativa de los músculos esqueléticos, la tolerancia al ejercicio³⁹³. Su implantación y desarrollo por parte de un equipo multidisciplinar de médicos, fisioterapeutas y enfermería se traduce en una disminución en la prevalencia de complicaciones tras la resección pulmonar mayor¹⁹⁸.

J. Anemia

La Organización Mundial de la Salud³⁹⁸ (OMS) define la anemia como aquel hematocrito (Hto) inferior a 39% en varones y 36% en mujeres. Multitud de enfermedades crónicas afectan a la hematopoyesis y conducen a una merma de la serie roja y disminución de la vida útil del hierro. Todas estas alteraciones nos conducen a la llamada “anemia de los trastornos crónicos” (ATC)³⁹⁹.

En la ATC la disminución de la vida media de los elementos de la serie roja es consecuencia del aumento en los niveles de interleucinas (IL) y el factor de necrosis tumoral (TNF)⁴⁰⁰. Estas citocinas dificultan la producción renal de eritropoyetina (EPO)^{401,402}, alteran la respuesta de los hematíes ante su estímulo⁴⁰³, y causan neocitolisis y hemólisis de las formas jóvenes⁴⁰⁴. Asimismo, la IL-1 y el TNF generan

INTRODUCCIÓN

un aumento de los niveles de ferritina, que atrapa y retiene el hierro que es necesario para la eritropoyesis⁴⁰⁵ y producen la internalización del receptor de la transferrina⁴⁰², dificultando así su unión para el transporte del hierro.

Durante los últimos años el espectro de enfermedades relacionadas con este síndrome se ha ampliado notablemente, y actualmente se considera habitual en infecciones e inflamaciones crónicas, neoplasias o fallo cardíaco⁴⁰¹.

Teóricamente, la inflamación crónica que caracteriza a la etiopatogenia de la EPOC convierte a los pacientes que la padecen en candidatos a desarrollar una anemia de los trastornos crónicos⁴⁰⁶⁻⁴¹⁰. Clásicamente la EPOC se ha considerado causa de policitemia, pero estudios recientes pueden hacer cambiar este concepto. Según John *et al*⁴¹¹, el 13% de los pacientes de su serie padecían anemia (definida como hemoglobina inferior a 13,5 mg/dl en varones y 12 mg/ml en mujeres). Estos pacientes presentaban simultáneamente unos niveles elevados de EPO respecto a los pacientes EPOC con cifras normales de hemoglobina (Hb) (41,8 U/l DS +/- 25,4 vs 16,9 U/l DS +/-2,9), que sugieren que también la resistencia a la EPO forma parte de los mecanismos etiopatogénicos de la ATC.

No obstante hay que enfatizar que, además de la inflamación crónica, existen también otros factores contribuyentes a la anemia en los pacientes EPOC. La malnutrición y el estrés oxidativo generado por el tabaco pueden jugar un papel importante, y perpetuar el círculo vicioso que inician las citocinas⁴¹².

La evidencia más sólida de la asociación entre niveles bajos de hemoglobina y mortalidad en EPOC la proporcionó el estudio de la asociación francesa ANTADIR⁴¹³. En una cohorte de 2.524 pacientes EPOC objetivaron la presencia de anemia en un 12,6% de los varones y un 8,2% de las mujeres (según los criterios de la OMS), y un 8,4% de prevalencia global de policitemia (definida como un Hto superior a 54%). El hematocrito descendía con la edad y el grado de obstrucción, y era mayor en pacientes con índices de masa corporal (IMC) elevados y presiones arteriales de anhídrido carbónico (PaCO₂) altas. El análisis multivariante constató que el hematocrito era un factor pronóstico mayor e independiente, con una disminución de la supervivencia a 3 años en pacientes con hematocritos bajos respecto a los pacientes policitémicos (24% vs 70%).

INTRODUCCIÓN

Las consecuencias de la anemia en la función pulmonar y en el destete de los pacientes EPOC sometidos a ventilación mecánica no ha sido estudiada en profundidad. Existen estudios intervencionistas que sugieren que al corregir la anemia en los pacientes EPOC se puede mejorar su estado físico y clínico. En uno de estos estudios, Schonhöfer *et al*⁴¹⁴ transfundieron un concentrado de hematíes por cada punto por debajo de 11 gr/dl de hemoglobina. Precisaron transfundir una media de 2,2 (DS +/- 0,4) unidades a cada paciente para alcanzar unas cifras de hemoglobina de 12,3 gr/dl (DS +/- 1,1). La transfusión se tradujo en una reducción estadísticamente significativa de la ventilación por minuto, pasando de 9,9 l/min (DS +/- 1) a 8,2 l/min (DS +/- 1,2), y del trabajo respiratorio (WOB) de 1,03 WOB/l (DS +/- 0,24) a 0,85 WOB/l (DS +/- 0,21). De la misma manera, se constató una variación en los valores gasométricos: se produjo un ascenso de la PaCO₂ de 38,1 (DS +/- 6) a 40,7 torr (DS +/- 6,8), y un descenso en la PaO₂ de 56,9 (DS +/- 8,9) a 52,8 torr (DS +/- 7). Las cifras permanecieron invariables cuando se transfundieron concentrados de hematíes a pacientes anémicos no EPOC. Los autores concluyeron que la transfusión de concentrados de hematíes para alcanzar cifras normales de hemoglobina en estos pacientes se traducía en una descarga de la musculatura respiratoria, pero podía producir una moderada hipoventilación. En el otro estudio del mismo autor⁴¹⁵, se describe una serie de 5 pacientes EPOC dependientes de ventilación mecánica que tienen anemia (Hb media de 8,7 gr/dl DS +/-0,8), y que tras recibir transfusiones de concentrados de hematíes hasta alcanzar cifras de hemoglobina de 12 gr/dl fueron exitosamente destetados del respirador durante los siguientes 4 días. Schonhöfer *et al* no promulgan la transfusión sistemática, pero sí aconsejan considerar el déficit de aporte de oxígeno a los tejidos causado por niveles bajos de hemoglobina como un parámetro a optimizar en caso de dificultades en la progresión del destete de la ventilación mecánica.

En el lado opuesto de la balanza se sitúa un ensayo randomizado de 838 pacientes realizado por Hebert *et al*⁴¹⁶, en el que se comparaban una estrategia transfusional restrictiva frente a otra liberal en pacientes críticos. El 85% de ellos estaban sometidos a ventilación mecánica, la mayoría por causas respiratoria. Tras un seguimiento de 30 días, no existían diferencias en el número de días sometidos a ventilación mecánica, el tiempo necesario para una extubación exitosa o la cantidad de días libres asistencia respiratoria entre los dos grupos. En este mismo estudio se evaluó

INTRODUCCIÓN

si cada transfusión se podía relacionar con un aumento del tiempo intubado, ajustando el efecto de la edad, la clasificación de gravedad del paciente crítico APACHE II y las comorbilidades. Si bien los niveles de Hb y la transfusión de hematíes no resultaron influyentes en el destete de la ventilación mecánica, los pacientes pertenecientes al grupo de transfusión liberal presentaron mayor incidencia de edema pulmonar y SDRA.

La anemia en los pacientes EPOC debe ser objeto de estudios más profundos, ya no sólo para conocer su etiopatogenia o su prevalencia, sino para preveer sus consecuencias clínicas. No existen datos en la bibliografía que apoyen la corrección sistemática de los niveles bajos de hemoglobina, la estrategia correcta parece más orientada hacia la optimización de los parámetros sólo si tienen un efecto deletéreo sobre el estado físico y clínico del paciente, y siempre de una forma controlada.

K. *Depresión*

La presencia de depresión en los pacientes EPOC es muy prevalente. Aunque tradicionalmente se ha considerado este síndrome dentro de la comorbilidad asociada a la EPOC, algunos estudios han observado que su presencia puede relacionar con niveles elevados de citoquinas proinflamatorias⁴¹⁷, como el TNF. Esto ha conducido a que la última revisión de consenso de la GOLD⁴¹⁸ incluya a la depresión como parte de la afectación sistémica de la enfermedad.

En los pacientes con cáncer, la depresión puede producir desmotivación e influir negativamente en la capacidad de realizar ejercicio, y de esta manera condicionar la evolución postoperatoria. Asimismo, diversos estudios^{419,420} han puesto de manifiesto la relación que existe entre la presencia de depresión mayor y una menor supervivencia en enfermos con CP, independientemente de factores pronósticos biomédicos.

Montazeri *et al*⁴²¹ realizaron un estudio en pacientes con CP con el fin de valorar su estado psicológico antes y después del diagnóstico. Encontraron que cuando acudían a la primera consulta con el cirujano torácico, el 10% presentaba síntomas severos de ansiedad, y el 12% de depresión. Los síntomas depresivos, que no la ansiedad, se incrementó en un 10% durante el seguimiento.

INTRODUCCIÓN

La prevalencia de síntomas depresivos en pacientes con CP oscila según las series entre el 5-74%⁴²²⁻⁴²⁶, frecuentemente no son reconocidos, y por ello infratratados por los facultativos⁴²⁷. Según Hopwood *et al*⁴²⁸, un 33% de los pacientes de su serie padecían de depresión (especialmente en los que presentaban síntomas severos o una gran limitación funcional), y la clínica persistía en más de la mitad de ellos tras el tratamiento. Los pacientes de su serie con CPM presentaban una prevalencia tres veces mayor de depresión que los que padecían CPNM (cuantificada mediante la *Hospital Anxiety and Depression Scale*), y por ello hace hincapié en que el tratamiento, ya sea quirúrgico o paliativo, siempre debería incluir alguna intervención para la detección y tratamiento de sus síntomas.

En el estudio realizado por Uchitomi *et al*⁴²⁹ en 223 pacientes con CPNM limitado (estadios Ia-IIb), el 14,8% presentaba criterios de depresión mayor o menor durante los 3 meses siguientes a una resección tumoral completa. Estos resultados se relacionaron con la presencia de dolor persistente y con un *performance status* bajo y mantenido en el postoperatorio. Posiblemente el hallazgo más interesante de este trabajo reside en la importancia que la confianza del paciente en el equipo médico tiene en el desarrollo de depresión, y que parece tener un peso similar al apoyo de su entorno social y familiar. Sin embargo, en otro trabajo, este de tipo prospectivo, del mismo grupo⁴³⁰ se afirmaba que el apoyo del personal facultativo no disminuía las tasas brutas de depresión postoperatoria, pero su presencia se asocia a un mayor espíritu de lucha contra la enfermedad, y su ausencia se correlaciona con un mayor estrés psicológico, sensación de desamparo y desesperanza, especialmente en los pacientes de sexo femenino y de aquellos enfermos sin historia previa de depresión.

Es importante detectar en la valoración preoperatoria a aquellos pacientes con síntomas depresivos o alto riesgo de desarrollarlos a fin de que puedan recibir precozmente un tratamiento adecuado. Atender las necesidades psicosociales del paciente puede mejorar el control del dolor, las habilidades funcionales y la evolución postoperatoria.

1.2.C.b. FACTORES RELACIONADOS CON LA ENFERMEDAD

INTRODUCCIÓN

1.- Extensión de la enfermedad y tipo de intervención quirúrgica

La resección quirúrgica es el tratamiento de elección para controlar el tumor primario y conseguir las mayores tasas de supervivencia. Sin embargo, la historia natural de CP determina que sólo el 20-30% de los pacientes tenga posibilidad de ser tratados con cirugía en el momento del diagnóstico. Es decir, que el 70-80% presentan una enfermedad tan avanzada que impide su acceso al tratamiento quirúrgico.

La evolución de un tumor puede calcularse a través del modelo exponencial del crecimiento tumoral⁴³¹. La forma más simple para determinar el ritmo de crecimiento tumoral es mediante el tiempo de duplicación de su volumen. El tiempo de duplicación medio de las neoplasias pulmonares es de: 55 días para el CPM, 92 días para el CPNM, 100 días para el epidermoide y 183 días para el adenocarcinoma. Las medidas sobre el crecimiento tumoral coinciden en señalar que en los pacientes con CP, la muerte se produce tras un promedio de 40 duplicaciones. Se ha calculado que el tiempo medio desde que se produce el primer cambio maligno hasta que se realiza el diagnóstico es, aproximadamente, 10 años. El tamaño más pequeño sobre el que se puede hacer el diagnóstico de CP es, en general, de 1 centímetro (cm). Cuando el tumor ha alcanzado ese diámetro ya se ha duplicado unas 30 veces, tiene 10^9 células, y su capacidad para producir metástasis es elevada. No obstante, el diagnóstico se realiza habitualmente cuando el tumor ya tiene alrededor de 3 cm y se ha duplicado 35 veces. Por lo tanto, en el momento del diagnóstico el tumor ya puede haber recorrido más de las dos terceras partes de su historia natural.

La extensión tumoral es el factor clave para establecer la posibilidad de tratamiento quirúrgico de un enfermo con CPNM, pero también va a ser determinante en la extensión de la cirugía, y con ello el riesgo asociado de la resección. La morbilidad quirúrgica es obviamente mayor en los pacientes sometidos a lobectomía o bilobectomía comparado con los que se someten a una segmentectomía o una resección atípica (OR 1,75, IC 1,10-2,81)²⁴⁶. El diagnóstico de CPNM lleva implícito en muchas ocasiones un condicionamiento suplementario, ya que buscando la extirpación completa, el cirujano se puede ver avocado a realizar un procedimiento quirúrgico más complejo o a intervenir a pacientes con abundante patología asociada^{432,433}.

INTRODUCCIÓN

En 2009 la *Internacional Union Against Cancer* ha publicado la séptima edición de la clasificación TNM (*tumor, node, metastasis*) para el CP^{434,435}. Estas nuevas recomendaciones se basan en un riguroso análisis retrospectivo de la supervivencia de 67.725 pacientes con CPNM en 19 países. Entre las novedades respecto a la sexta edición destacan:

1. Modificación del punto de corte sobre el tamaño tumoral, además de los 3 cm que antes separaban T1 de T2, ahora se introducen también 2, 5, y 7 cm. Los T1 ahora se subdividen en T1a y T1b girando en torno a un punto de corte en 2 cm. T2 se subdivide en T2a y T2b considerando el corte en 5 cm, y los tumores mayores de 7 cm se consideran T3⁴³⁶.

2. Los casos con nódulos tumorales adicionales han sido reclasificados. Aquellos que se presentan en el mismo lóbulo que el tumor primario son T3, si están en un lóbulo ipsilateral son T4, y si afectan al pulmón contralateral son M1a⁴³⁷.

3. M1 por metástasis a distancia se ha reclasificado como M1b⁴³⁷.

4. La utilidad de la clasificación TNM en CPM se confirma gracias a la mayor base de datos de este tipo de pacientes nunca obtenida, tratados con todas las modalidades terapéuticas⁴³⁸.

5. La validez del TNM en tumores carcinoides ha sido demostrada y se incluyen por primera vez en la clasificación⁴³⁹.

6. Se unifica un nuevo gráfico nodal que reconcilia las diferencias que existían entre el japonés y el de *Mountain-Dresler*. Se introduce el concepto de “*nodal zones*” para aquellos depósitos voluminosos que transgreden los límites de una estación linfática individual⁴⁴⁰.

7. Se aporta por primera vez una definición precisa de la invasión de la pleura visceral, y se recomienda el uso de colorantes para su determinación⁴⁴¹.

Todas estas modificaciones se traducen traducen en cambios en los grupos:

-los tumores T2 pequeños (> 3cm y < 5cm) pasan a ser T2a y los T2a N1 M0 bajan del estadio IIB al IIA.

INTRODUCCIÓN

-los tumores T2 grandes (> 5cm y < 7cm) pasan a ser T2b, y los mayores de 7 cm a ser T3. Los T2b N0 M0 pasan de IB a IIA, los T3 N0 M0 pasan de ser IB a IIB y los T3 N1 M0 pasan de IIB a IIIA.

-aquellos casos con nódulos adicionales en el mismo lóbulo que el tumor primario, son ahora T3 y no T4, y bajan de estadio IIIB (si presentan N1 son IIIA y IIB si son N0).

-los pacientes con nódulos ipsilaterales son ahora T4 y no M1, y bajan del estadio IV (si son N2 o N3 al estadio IIIB y si son N0 o N1 al estadio IIIA).

-los tumores que ahora son T4 por otras características bajan del estadio IIIB al IIIA, si son N0 o N1.

-tumores que asocian invasión pleural, pericárdica o derrames se convierten en M1 en vez de ser T4, y consecuentemente suben del estadio IIIB al IV.

Peppek *et al*⁴⁴² han publicado en 2011 un estudio en el que evalúan la fiabilidad de la clasificación TNM para evaluar el riesgo de recurrencia local en 709 pacientes. Con la nueva clasificación TNM, un 21% de los pacientes han migrado de estadio (13% ascendieron y 8% descendieron). La aparición de recurrencia local a 5 años con el TNM-6 fueron de IA 16%, IB 26%, IIA 43%, IIB 35% y IIIA 40%. Si se aplica el nuevo TNM-7, fueron de 16%, 23%, 37%, 39% y 30%, respectivamente. El riesgo de recurrencia local se incrementa en los estadios IA a IIB en la nueva clasificación. Esta información deberá ser evaluada en un futuro y valorar la posibilidad de que estos grupos reciban radioterapia postoperatoria.

El mismo año en que ve la luz la actual TNM, el español Rami-Porta⁴⁴³, publica unas tasas de supervivencia a 5 años con la nueva clasificación TNM-7 de: IA 50%, IB 47%, IIA 36%, IIB 26%, IIIA 19%, IIIB 7% y IV 2%. Más recientemente, Klikovits *et al*⁴⁴⁴, han presentado unos datos de supervivencia de: 87,5% en IA, 42,9% en IB, 45% en los IIA, 31,2% en los IIB, 28,1% en los IIIA, 21,4% en los IIIB, y 0% en los IV.

Todos los autores coinciden en que la resección quirúrgica es la mejor opción terapéutica que se puede ofrecer al paciente con CPNM actualmente. Dentro de las diversas opciones quirúrgicas que se pueden realizar con intención curativa están la

INTRODUCCIÓN

neumonectomía, la lobectomía, las técnicas broncoplásticas, las resecciones menores (segmentectomía típica y atípica) y las resecciones ampliadas.

2.- Tipo de resección quirúrgica

A.- Neumonectomía

En 1933, Gram y Singer realizaron con éxito la primera neumonectomía en un paciente con CP, y está documentado que 18 años más tarde, el paciente había superado en vida al cirujano que lo operó. Fue la técnica de elección en el tratamiento del CP hasta bien entrados los años 50⁴⁴⁵, cuando la lobectomía demostró su eficacia en el control de la enfermedad y se incorporó de forma gradual al arsenal terapéutico⁴⁴⁶.

La neumonectomía está indicada en las lesiones centrales, cuando el tumor o los ganglios afectados no pueden extirparse completamente mediante una lobectomía. Este procedimiento, si bien permite una resección local amplia, sacrifica más tejido pulmonar que la lobectomía, por lo que está asociado a mayores tasas de morbilidad⁴⁴⁶.

La neumonectomía aparece como un factor de riesgo significativo en la mayor parte de los análisis multivariantes^{135,139,183,184,188,189,447} realizados buscando los factores determinantes de la morbilidad. Es interesante conocer que la mortalidad que se espera es mayor tras una neumonectomía derecha que izquierda^{139, 185, 188, 448, 449}. Por ejemplo, Wahi *et al*⁴⁵⁰, registraron un índice de mortalidad del 12% en la derecha frente a sólo el 1% en la izquierda. La razón no está completamente definida, pero parece que tiene que ver con la mayor reducción de la función respiratoria y el riesgo aumentado de que se produzca una fístula bronquial, empiema y edema pulmonar postresección⁴⁵¹.

La proximidad neoplásica al hilio pulmonar, o incluso la invasión del pericardio, obliga, en ocasiones, a realizar la ligadura de los vasos en el interior del saco pericárdico, maniobra que facilita de forma considerable la neumonectomía, pero puede incrementar la incidencia de arritmias^{349,446}.

INTRODUCCIÓN

La neumonectomía por una enfermedad benigna se realiza en muy pocos casos y, suele relacionarse con procesos infecciosos, sobre todo tuberculosis. La serie retrospectiva de Conlan *et al*⁴⁵², que incluye más de cien pacientes neumonectomizados por complicaciones de enfermedades benignas, registra una mortalidad intrahospitalaria del 2,4% pero, el 15,3% de los enfermos desarrollan una fístula broncopleural (FBP).

La gravedad de la FBP está en la mortalidad que asocia, que se ha descrito hasta en el 70% de los casos⁴⁵³. Factores relacionados de forma significativa con el desarrollo de una FBP son la presencia de tumor en el muñón bronquial y la necesidad de ventilación mecánica prolongada en el postoperatorio. La ejecución de una disección ganglionar exhaustiva puede estar también relacionada con la FBP ya que altera la vascularización del muñón bronquial⁴⁵⁴. La forma en la que se cierra el muñón bronquial ha sido motivo de discusión, sin embargo, en dos trabajos publicados que comparan la utilización de las suturas mecánicas frente a las manuales, la incidencia de FBP no es diferente: entre el 2,7 % y el 8% para la sutura mecánica frente al 4%-11,1% en la manual^{455,456}. Teniendo en cuenta estas circunstancias, y con interés profiláctico, es aconsejable utilizar durante la intervención técnicas de cobertura del muñón con pleura mediastínica, grasa pericárdica o músculo intercostal^{446,457,458}.

B.- Lobectomía y técnicas broncoplásticas

Desde los años 50, la lobectomía con linfadenectomía ha pasado a ser la técnica más utilizada, ya que permite conservar más parénquima pulmonar, es mejor tolerada y presenta menor morbimortalidad asociada que la neumonectomía^{459,460}.

Los tumores centrales, hiliares o invasión linfática intrapulmonar son condiciones habituales para la indicación de neumonectomía, pero la mayoría de los cirujanos intentan evitarla, particularmente la neumonectomía derecha por su elevada morbimortalidad precoz y tardía, aunque el estado físico del paciente la permita^{458, 461-464}.

Las técnicas broncoplásticas (*sleeve lobectomy*, SL) son una alternativa válida a la neumonectomía para el tratamiento de lesiones bronquiales centrales benignas o

INTRODUCCIÓN

malignas sin afectación mediastínicas⁴⁶⁵. Son especialmente útiles si el paciente tiene una función pulmonar límite, ya que implican una morbimortalidad inferior a la neumonectomía, mejor calidad de vida y tasas de supervivencia comparables^{457,461-463,466}. Por ejemplo, según Suen *et al*⁴⁶⁷ la incidencia de insuficiencia respiratoria postoperatoria es significativamente superior en el grupo de neumonectomizados (7% versus 1,7%). Por su parte, Merritt *et al* publicaron en 2009 un estudio retrospectivo de 196 pacientes sometidos a lobectomía con broncoplastia, en el que presentan una cifras de morbilidad perioperatoria del 36,7% (2% del total de la serie por fístula broncopleurales) y una mortalidad a 30 días del 2%.

Numerosos autores han comprobado que la supervivencia de los enfermos con CP y una resección broncoplástica es similar a la que ofrece la neumonectomía en términos de enfermedad tumoral^{458,463,466-471}. Aunque se han descrito un 10,3% de recidivas locales tras la resección broncoplástica⁴⁷², la tasa de morbimortalidad postoperatoria es similar^{467,472} o inferior⁴⁷¹ a la registrada en las neumonectomías lo que supone una clara ventaja⁴⁶⁹. Desde un punto de vista oncológico, las tasas de supervivencia de las lobectomías con broncoplastia son mejores que las de neumonectomías, no sólo en estadios I y II, sino también a pesar del grado de invasión linfática del paciente^{432, 461,466,473-476}.

En el mayor metaanálisis publicado hasta la fecha⁴⁷⁷, los autores revisaban la literatura comparando la mortalidad, morbilidad, y recurrencia local en neumonectomía comparado con técnicas broncoplásticas publicadas entre los años 1996 y 2006. Sus resultados afirmaban que la SL es tan efectiva en cuanto a supervivencia a corto y largo plazo como la neumonectomía, sin incrementar la morbimortalidad.

C.- Segmentectomía reglada y resecciones en cuña

La segmentectomía atípica se describió inicialmente para el tratamiento de bronquiectasias y la tuberculosis. Desde hace más de 30 años, este tipo de resecciones más conservadoras han sido utilizadas y comparadas con la lobectomía en pacientes con CP que presentaban una función pulmonar límite. Las resecciones menores, como la segmentectomía típica o atípica o la resección en cuña, han pasado a ser una técnica rápida y segura gracias a los actuales instrumentos de sutura mecánica, y tienen su

INTRODUCCIÓN

principal indicación en los pacientes con tumores periféricos, función cardiopulmonar comprometida o edad muy avanzada⁴⁷⁸.

Algunos autores consideran que la segmentectomía reglada ofrece resultados oncológicos similares a las resecciones mayores^{457,458,462,463,473}. En el caso de tumores pequeños y periféricos, y pueden utilizarse como alternativa a las mismas con seguridad. El *Lung Cancer Study Group*¹⁶² realizó un estudio para verificar esta premisa en 246 pacientes con CPNM en estadio T1 N0. En 122 de ellos se realizó una resección limitada (segmentectomía o cuña), y el resto recibieron tratamiento estandar con lobectomía. En el grupo de las resecciones menores en cuña, la tasa de recurrencia fue el triple y la mortalidad fue un 30% mayor que en lobectomizados. La razón de esta reducción en la supervivencia reside probablemente en que en las resecciones menores no se realizó linfadenectomía.

El drenaje linfático pulmonar parece tener la respuesta a que explica por qué la supervivencia a largo plazo no es equiparable en ambas técnicas. La presencia de células malignas en el interior de los ganglios linfáticos es un hecho que sucede en etapas tempranas de la evolución del CP. En contraste con las estructuras arteriales y venosas, las finas paredes de los linfáticos permiten la progresión y dispersión celular. Hasta el 90% de un contraste inyectado en el espacio subpleural se difunde a través de los ganglios linfáticos del segmento afectado, y el 10% por segmentos adyacentes. En una serie⁴⁷⁹ de tumores periféricos resecaados con un diámetro igual o menor a 3 cm, se ha comprobado que la infiltración de los vasos linfáticos estaba presente en el 44% de los casos, mientras que sólo en el 12% de ellos existía afectación de los vasos sanguíneos. Por otro lado, Asamura *et al*⁴⁸⁰ determinaron que la infiltración de los ganglios intrapulmonares o mediastínicos acontece en el 15% de los tumores T1.

Parece claro que estas resecciones menores se acompañan de una mejor tolerancia por parte del paciente, pero aún se precisan estudios en series más amplias para verificar si la incidencia de recidiva tumoral y supervivencia a largo plazo es igual a la obtenida tras la resección mayor convencional. En 2009 Rami-Porta y Tsuboi⁴⁸¹ publican una revisión de la literatura existente sobre resecciones sublobares. Según estos autores, en los tumores iguales o inferiores a 2 cm resecaados con márgenes de al menos 1 cm, la supervivencia a 5 años es equiparable en la segmentectomía típica y en

INTRODUCCIÓN

la lobectomía, pero si se trata de tumores mayores, los resultados de las resecciones menores son desfavorables. Asimismo recomiendan que se desechen las resecciones menores en aquellos pacientes T1 N0 que puedan tolerar una lobectomía, y que se opte por segmentectomías frente a resecciones en cuña en los que su comorbilidad obligue a descartar la resección completa de un lóbulo pulmonar.

D.- Resecciones ampliadas

La magnitud de la resección está condicionada por el grado de extensión tumoral a las estructuras regionales vecinas y por la posibilidad de practicar una extirpación completa. Todas las técnicas pueden ampliarse e incluir en bloque al tumor primario junto a la estructura invadida. Dentro del tratamiento del CP, para prevenir recurrencias locales y prolongar la supervivencia, las resecciones pulmonares extendidas a ciertos órganos adyacentes se consideran una opción viable.

La extensión tumoral a la pared torácica plantea problemas estratégicos de acuerdo con el grado de penetración, las dimensiones del área invadida y la localización. En todo caso, la finalidad del tratamiento es obtener amplios márgenes de seguridad y asegurar la estabilidad torácica. En la serie de Magdeleinat *et al*⁴⁸² se revisan 200 resecciones de pared, y tras un análisis uni y multivariante concluyen que existen tres factores pronósticos independientes para la supervivencia: la invasión linfática, la profundidad de la invasión parietal y la edad. La resección de la pared torácica debe incluir la costilla supra e infrayacente a la tumoración, con los espacios intercostales correspondientes, junto a varios centímetros de las porciones laterales. Los defectos parietales consiguientes, menores de 5 cm, situados próximos a la escápula o en la pared posterior no suelen precisar de técnicas reparadoras para procurar la estabilidad de la caja torácica. Los defectos anterolaterales más extensos pueden repararse con diferentes técnicas mioplásticas o con prótesis sintéticas, que son bien toleradas y proporcionan una adecuada estabilidad.

La mayor parte de los tumores que invaden el diafragma pueden ser extirpados en su totalidad y el defecto cerrado con sutura simple o cubierto con material protésico⁴⁸³⁻⁴⁸⁵.

INTRODUCCIÓN

Con relativa frecuencia es precisa la extirpación de zonas más o menos amplias del pericardio. Siempre que sea posible, debe respetarse la integridad del nervio frénico, en especial ante resecciones menores que una neumonectomía. Pequeños defectos pericárdicos, sobre todo del lado izquierdo, pueden permanecer abiertos, pero en general la brecha pericárdica debe cerrarse para evitar la herniación cardíaca y torsión de los grandes vasos. Existen en la literatura⁴⁸⁶⁻⁴⁸⁸ descritas resecciones de diferentes estructuras cardíacas, que aunque con una morbimortalidad aceptable, no logran cumplir el objetivo curativo.

La morbimortalidad perioperatoria es mayor con las resecciones ampliadas que con las convencionales, pero los resultados a largo plazo justifican su uso. En estos casos se ha descrito un aumento del número de complicaciones respiratorias mayores respecto a las resecciones estandar, lo que también aumenta de forma significativa la tasa de mortalidad^{489,490}. Por ejemplo, en la serie publicada en 1994 por Busch *et al*³⁷⁷, la mortalidad según el procedimiento no era significativamente diferente excepto al considerar las resecciones extendidas, en este caso la mortalidad ascendía hasta el 25% en las lobectomías. Además, las complicaciones respiratorias fueron responsables directas del 33% de la mortalidad y contribuyeron de alguna manera en el 50% de las resecciones extendidas que fallecieron.

E.- Cirugía toracoscópica videoasistida (VATS)

El impacto que tiene la toracotomía sobre la función pulmonar en los pacientes sometidos a cirugía torácica, es muy importante²⁰⁷: se pierden unidades funcionales por la resección y por las atelectasias, los músculos intercostales retraídos por los separadores quirúrgicos o seccionados durante la técnica pierden su funcionalidad, se genera una disfunción diafragmática, y se pueden producir dislocaciones costales y/o exacerbaciones de la patología pulmonar de base.

La videotoracosopia es el equivalente torácico de la laparoscopia, y no sólo permite la visualización intratorácica para la extracción de biopsias pulmonares o

INTRODUCCIÓN

pleurales, resección de bullas, etc... sino que prácticamente cualquier procedimiento torácico se puede realizar actualmente, asistido o en su totalidad, mediante VATS.

Dentro de las ventajas conocidas de la videotoracoscopia se incluyen: menor dolor postoperatorio, menor morbilidad, mejor función pulmonar postoperatoria, menor estancia hospitalaria y un retorno más precoz a la actividad cotidiana^{171,491,492}. Por ello, la videotoracoscopia ha sido adoptada por muchos cirujanos como una alternativa a la cirugía abierta.

No obstante, existen limitaciones para su utilización, ya que los tumores no son visualizados en su totalidad con frecuencia (son demasiado grandes, se detectan como una distorsión de la superficie visceral o son palpables sólo marginalmente con los dedos), y existe dificultad para identificar sus márgenes. Además, el cirujano necesita realizar mayor tracción y manipulación de los lóbulos pulmonares afectados para mejorar el campo visual y exponer el pedículo broncovascular lobar. En estos casos puede resultar interesante la minitoracotomía⁴⁹³, que con una incisión de 6-8 cm, y respetando la musculatura y la parrilla costal, permite aunar las ventajas de la resección pulmonar abierta y de la toracoscopia.

Aunque se han realizado numerosas resecciones videoasistidas desde que hace 12 años se realizara la primera lobectomía, todavía no es un procedimiento extendido. De las más de 40.000 lobectomías que se realizan anualmente en EEUU, sólo un 5% se realiza mediante VATS⁴⁹⁴. Según el estudio publicado en 1994 por Giudicelli *et al*⁴⁹⁵, la realización de una lobectomía mediante VATS implicaba: mayor tiempo quirúrgico, menor dolor postoperatorio y una diferencia no estadísticamente significativa en la duración de la fuga aérea postoperatoria y drenaje torácico, y en la estancia hospitalaria a favor del grupo videoasistido.

Bajo el concepto de cirugía videoasistida se engloban multitud de variantes quirúrgicas que pueden diferir en cuestiones determinantes para la comparación de datos (número de puertos de entrada, tamaño de la incisión, uso de separadores costales o no, etc...).

INTRODUCCIÓN

A pesar de que multitud de autores han presentado series que muestran sus ventajas, multitud de equipos quirúrgicos todavía tienen dudas con respecto a su seguridad y morbilidad asociadas, y no es una técnica universalmente realizada.

Algunos autores han barajado la posibilidad de que la realización de una lobectomía con VATS pueda constituir un factor favorecedor para la diseminación de células neoplásicas. En un estudio realizado por Parekh *et al*⁴⁹⁶ se objetivó en un pequeño grupo de pacientes sometidos a resecciones con VATS, la existencia de recurrencia local del CP en los puertos de entrada (< 1%). Yamashita *et al*⁴⁹⁷ realizaron un estudio en 29 pacientes sometidos a dicha intervención en los que realizaban determinaciones seriadas de RNA mensajero del antígeno carcinoembrionario antes, durante y después de la intervención, a las 2-3 semanas y a las 5-6 semanas postintervención. La determinación preoperatoria fue negativa en 18 pacientes. Durante la intervención, el 89% de ellos presentaron positividad para el RNA en sangre, una cifra significativamente mayor que la que se objetiva en lobectomías abiertas (51%).

Todo enfermo con CPNM debería ser operado si existe un riesgo asumible de tolerancia a la resección. Es decir, si las condiciones generales y funcionales del paciente, junto con la localización y extensión del mismo permiten la resección completa. En la actualidad, y según estándares internacionales, una mortalidad global por debajo del 5% en una serie de enfermos intervenidos por CP es aceptable. La decisión para determinar cuáles son los pacientes que no pueden beneficiarse del tratamiento quirúrgico debe estar avalada por un proceso metodológico, que implica un detallado conocimiento de la situación clínica del enfermo y del grado de extensión de la enfermedad. Los criterios de irresecabilidad por causa oncológica pueden ser determinados antes de la intervención o en función de los hallazgos intraoperatorios, pero la inoperabilidad por causas asociadas al estado funcional del paciente debe quedar perfectamente definida de manera precoz. Tomar decisiones operatorias basadas en parámetros objetivos, como los que son objeto de esta tesis, permite que más enfermos puedan beneficiarse de una resección quirúrgica, que se detecten a aquellos con elevado riesgo de complicaciones perioperatorias, y que se optimicen los recursos disponibles.

3.- Tratamientos neoadyuvantes

INTRODUCCIÓN

El tratamiento neoadyuvante se ha considerado clásicamente como un factor de riesgo para el aumento de la morbilidad postoperatoria^{4,498-500}, aunque no por todos los autores^{183,189,501}.

El mecanismo causante de los cambios en la capacidad de difusión de la membrana alveolo-capilar tras la quimioterapia no está claro aún. La quimioterapia incrementa la presencia de células inflamatorias e interleucinas en el lavado broncoalveolar⁵⁰², pero también produce una respuesta inflamatoria a nivel sistémico que no se aprecia en pacientes que no la han recibido⁵⁰³. La gravedad del cuadro estará en función del grado de alteración anatómico-funcional, las condiciones preexistentes y la capacidad de reparación¹⁵³. De esta forma, las consecuencias pulmonares post-quimioterapia puede variar desde alteraciones subclínicas hasta un cuadro de toxicidad aguda. Ciertamente, los fenómenos agudos son muy raros en los pacientes con CP sometidos a quimioterapia (<1%), y suelen presentarse en pacientes ancianos, fumadores activos, con patología intersticial previa, pobre *performance status* o que reciben gefitinib⁵⁰⁴. Pero el empeoramiento funcional asintomático a nivel de la membrana alveolo-capilar sí constituye un evento frecuente, se estima que afecta hasta al 80% de los casos, y sólo puede ser detectado mediante la estimación de la difusión pulmonar del monóxido de carbono (DLCO)⁵⁰².

Los datos más llamativos sobre mortalidad relacionados con la combinación de quimioterapia y resección pulmonar se vean en las neumonectomías derechas, alcanzando cifras por encima del 26%^{447,505-508}. En varias publicaciones más recientes, parece que estas cifras han descendido considerablemente⁵⁰⁹⁻⁵¹¹. En 2010, Leo *et al*¹⁵³ estudiaron a dos grupos de pacientes sometidos a neumonectomía con y sin quimioterapia neoadyuvante. Concluyeron que el 40% de los pacientes de su serie presentaba alteraciones anatomopatológicas en más del 50% de su parénquima pulmonar en el momento de la intervención, y que éstos presentaban una peor DLCO (el 70% de ellos había recibido quimioterapia neoadyuvante y el 10% no). Seis de los ocho pacientes con dichas alteraciones presentaron complicaciones postoperatorias.

Sin embargo, en el caso de lobectomías existen estudios en los que no se encuentra un aumento significativo de morbilidad en relación con tratamiento de inducción con quimioterapia². En 2001 Novoa *et al*⁵¹² presentaron un estudio de casos y

INTRODUCCIÓN

controles con 84 pacientes comparables en cuanto a edad, comorbilidad, FEV₁ postoperatorio previsto, tipo de intervención y estadio tumoral. De ellos, la mitad de ellos recibieron quimioterapia neoadyuvante y la otra mitad no. La morbilidad postoperatoria fue mayor en el grupo que no había recibido quimioterapia (42,9% frente al 26,2%).

Algunos autores^{4,183,189,377,501} han intentado determinar si la quimioterapia de inducción, sin radioterapia, es un factor de riesgo. La extrapolación de resultados es difícil ya que en muchas publicaciones^{189,377} el tamaño muestral de los casos con quimioterapia de inducción es pequeño. En la publicación de Bernard *et al*, se concluye que la quimioterapia neoadyuvante es un factor de riesgo, después de incluir esta variable en un modelo de regresión logística. Es interesante destacar que OR calculada para esta variable es de 0,48 (IC 0,25-0,93), lo cual podría llevar a cuestionar de la aseveración de los autores. De hecho, la tasa de complicaciones en los pacientes de la serie de Bernard *et al* sometidos a quimioterapia de inducción resulta ser inferior a la de aquellos que no la recibieron.

En pacientes con CP, el FEV₁ y la CVF evaluado después de la quimioterapia neoadyuvante no son indicadores fiables de la probabilidad de complicaciones respiratorias después de la cirugía. Leo *et al*²¹² describieron un aumento del FEV₁ asociado a un importante descenso de la DLCO en los pacientes que habían recibido quimioterapia antes de la resección pulmonar. El riesgo de complicaciones respiratorias pueden estar directamente ligado a la pérdida de la DLCO corregida por el volumen alveolar. Cerfolio *et al*⁵¹³ confirman este dato y añaden que la probabilidad de complicaciones es mayor si la pérdida de la DLCO corregida por el volumen alveolar es mayor del 8%.

La DLCO evaluada después de la quimioterapia neoadyuvante es probablemente el indicador más sensible de los cambios en la difusión que se hayan producido a consecuencia de ésta⁵⁰⁸. Matsubara *et al*⁵¹⁴ en un estudio más amplio, describieron tasas de morbilidad y mortalidad muy elevadas (55,4% y 5,4% respectivamente) en aquellos pacientes que, habiendo recibido quimioterapia para reducción de masa tumoral antes de la cirugía, presentaron empeoramiento de los valores de DLCO después del tratamiento con quimioterapia frente al grupo que no había recibido quimioterapia de inducción

INTRODUCCIÓN

(16,8% y 0,9% respectivamente). La quimioterapia preoperatoria se asocia con un mayor riesgo de enfermedad pulmonar severa y difusa, incluso en presencia de parámetros espirométricos normales¹⁵³. En la actualidad, en pacientes sometidos a quimioterapia de inducción, se recomienda medir la DLCO antes y después del tratamiento con quimioterapia de inducción²¹².

En gran parte de los trabajos que establecen un aumento de la morbimortalidad tras los tratamientos neoadyuvantes se analizan series que han sido sometidas a quimioterapia y radioterapia simultáneas^{377,498,515,516}. La mortalidad publicada con quimioterapia y radioterapia de inducción, oscila entre el 3,8 y el 12% y ocurre, sobre todo, con la neumonectomía^{500,515}. Sin embargo, unos trabajos más recientes⁵¹⁷⁻⁵¹⁹ no registran mortalidad postoperatoria en estos pacientes.

Analizando los efectos que produce la quimioterapia aislada, parece probable que sea la asociación con radioterapia la responsable, en gran medida, del aumento de las complicaciones que se describen⁵²⁰. De acuerdo con Friedel *et al* no es la radioterapia, sino la dosis de radiación, la clave para aumentar la morbimortalidad de la resección.

El uso generalizado del tratamiento de inducción antes de la resección pulmonar debe ser sopesado minuciosamente. La indicación debe tener en cuenta el beneficio obtenido, en términos de pronóstico a largo plazo, siempre y cuando no se vea compensado por un aumento potencial de la morbilidad y la mortalidad temprana. Según los resultados publicados hasta la fecha, haber recibido quimioterapia neoadyuvante no ha demostrado incrementar el riesgo de la resección pulmonar. Sin embargo, la radioterapia de inducción sí lo aumenta de forma significativa.

1.2.C.c. FACTORES FUNCIONALES

El aumento en la edad de tratamiento y la abundante comorbilidad que acompaña habitualmente a los pacientes con CP se traduce en un elevado índice de morbimortalidad, en ocasiones inasumible. Las posibilidades de que un enfermo supere el estrés quirúrgico dependen de su reserva cardiorrespiratoria. El fin último de la

INTRODUCCIÓN

valoración de riesgos mediante pruebas funcionales es identificar a pacientes con una reserva cardiopulmonar limitada, y que tendrían pocas posibilidades de sobrevivir a las eventuales complicaciones cardiorrespiratorias que puedan acontecer durante el período postoperatorio.

No existe ninguna prueba preoperatoria que prediga con un 100% de fiabilidad la morbilidad de pacientes que requieren resección pulmonar por CP, considerar los resultados de un test de forma aislada supone un enorme sesgo en la valoración preoperatoria.

Existen diversas técnicas, de complejidad variable, para la evaluación funcional preoperatoria de los pacientes con CP.

1.- Evaluación respiratoria

Las pruebas de función respiratoria (PFR) se han utilizado como indicadores de morbilidad y mortalidad quirúrgica. Es indudable que la exclusión preoperatoria de enfermos con mala función respiratoria ha supuesto mejorar los resultados en términos de morbimortalidad, pero la habilidad de estas pruebas para predecir la evolución postoperatoria es más que dudosa^{61,521}, ya que las PFR sólo tienen en cuenta la función respiratoria, sin considerar de forma adecuada la función cardiovascular.

Estudiar la función respiratoria antes de la cirugía, permite encontrar las alteraciones optimizables: pacientes con un aumento de la producción de esputo, cambios en su color o cualquier evidencia de infección son subsidiarios de recibir tratamiento antibiótico, la disnea por EPOC debería tratarse con broncodilatadores, y por supuesto, el hábito tabáquico debe cesar antes de la cirugía para minimizar las complicaciones pulmonares postoperatorias.

Son múltiples los trabajos que preconizan los efectos beneficiosos del abandono del hábito tabáquico a corto y largo plazo¹¹⁹⁻¹²³. No se sabe con certeza cuánto tiempo debe transcurrir entre el cese del consumo de tabaco y la intervención para notar disminución en el número de complicaciones en estos pacientes. Según Nakagawa *et al*⁵²², dejar de fumar las 5 semanas previas de la intervención equiparaba el riesgo de

INTRODUCCIÓN

complicaciones entre fumadores y exfumadores. El número de complicaciones aumentaba de forma significativa en aquellos que habían dejado de fumar dentro de las 4 semanas previas a la resección pulmonar. En la misma línea, Vaporciyan *et al*⁵²³ concluyeron que los pacientes que habían fumado durante el mes previo a la operación tenían mayor riesgo de sufrir complicaciones pulmonares tras neumonectomía.

La disminución de las complicaciones pulmonares postoperatorias secundarias al abandono del tabaco parece estar relacionado con la mejora fisiológica de la función ciliar, de la actividad de los macrófagos, de la reactividad de las pequeñas vías respiratorias y una menor la producción de esputo. Pero estos cambios pueden tardar semanas o meses en producirse^{524,525}. Algunos autores^{526,527} han sugerido que dejar de fumar sólo unas pocas semanas antes de la cirugía puede conducir a un aumento paradójico en la tasa de complicaciones pulmonares, y recomiendan demorar la intervención hasta 8 semanas después de la interrupción del hábito^{526,527}. Sin embargo, Barrera *et al*⁵²⁸, en un estudio prospectivo sobre 300 pacientes para resección anatómica de CP, no encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a complicaciones postoperatorias entre exfumadores recientes y los que habían dejado de fumar mucho antes de la intervención. Probablemente, el escaso tamaño de la muestra fuera un factor limitante a la hora de sacar conclusiones válidas en este estudio.

Así pues, aún se desconoce el intervalo seguro para la interrupción del hábito tabáquico de cara a una resección pulmonar, y son pocos los trabajos de investigación que se han realizado específicamente para procedimientos de cirugía torácica^{522,523,528}.

Como pauta general, a los pacientes que van a ser intervenidos por CP se les debe recomendar que dejen de fumar, independientemente de cuándo se les vaya a operar, y advertirles que presentan mayor morbilidad por haber fumado en algún momento¹²⁸.

2.- Gasometría

Históricamente una PaCO₂ >45 mmHg suponía un criterio de exclusión para resección pulmonar^{259,529,530}. Kearney *et al*¹⁵⁷ y Harpole *et al*³⁵⁰ publicaron, a mediados

INTRODUCCIÓN

de los años 90, 2 series de pacientes sometidos a resección pulmonar por CP y comprobaron que los pacientes con hipercapnia no presentaron más complicaciones postoperatorias que los normocápnicos.

La hipoxemia preoperatoria, definida como $SaO_2 < 90\%$, se ha asociado con un aumento del riesgo de complicaciones postoperatorias⁵³¹.

En las actuales guías que rigen la valoración de riesgos en el paciente candidato a resección pulmonar, los valores gasométricos no se emplean como criterios de exclusión de cirugía. Sin embargo, es conveniente conocer que tener una PaO_2 menor de 60 mmHg y/o una $PaCO_2$ por encima de 45 mmHg, supone un mayor riesgo de complicaciones postoperatorias.

3.- Espirometría

Los pacientes que van a ser sometidos a una resección pulmonar deben tener, obligatoriamente una espirometría¹⁷. La utilidad del FEV_1 preoperatorio puede enfocarse desde una doble vertiente: para intentar establecer un límite mínimo de seguridad de cara a la resección pulmonar y como variable predictora de morbilidad y mortalidad asociadas a la cirugía.

En relación con la espirometría, gran cantidad de trabajos han sugerido multitud de parámetros como posibles factores predictivos de riesgo. Variables como la capacidad vital (CV), el volumen máximo por minuto (VMM), el flujo espiratorio pico y el flujo máximo mesoespiratorio han caído en desuso, en favor del FEV_1 . En relación a la utilidad de la CVF, los resultados son contradictorios. Mientras algunos autores⁵³² han descrito una reducción significativa de la CVF en los pacientes con complicaciones postquirúrgicas, otros no han confirmado estos resultados⁵³³. Por lo tanto, la utilidad de la CVF en la valoración preoperatoria de estos pacientes resulta dudosa.

Las recomendaciones sobre los valores mínimos seguros de FEV_1 , se han ido modificando a medida que han apareciendo nuevos trabajos de investigación, pero seguimos sin establecer un límite seguro para la resección pulmonar. En 1971, Boushy *et al*⁵³⁴ proponían una neumonectomía segura si el paciente tenía un FEV_1 preoperatorio

INTRODUCCIÓN

superior a dos litros. Casi 10 años después, Wernly *et al*⁵³⁵ consideraban una lobectomía segura con un FEV₁ superior a 1,5 litros. En 1993, otro trabajo requería, como mínimo, un FEV₁ de 2 litros para las neumonectomías, 1 litro para las lobectomías y más de 0,6 litros para las resecciones segmentarias en cuña.

En otros trabajos, se analizaba el porcentaje del valor predicho del FEV₁ (FEV₁%). Resulta más interesante utilizar el valor porcentual del FEV₁ por la dificultad que supone comparar valores absolutos entre sujetos con distinta constitución física. Mittman *et al*⁵³⁶, en una publicación de 1961, sugirieron que el valor del FEV₁% preoperatorio mínimo para una resección debía ser superior al 70% y, posteriormente se fijó como superior al 40%^{188,537}, pero para ninguno de los dos valores se especificaba la extensión de la resección que se podía realizar.

En la exploración funcional respiratoria preoperatoria, clásicamente se aceptaban valores de FEV₁ mayores de 2 litros para realizar neumonectomías, 1,5 litros para lobectomías y 0,8 litros como punto de corte prohibitivo para cirugía. Datta *et al*⁵³⁸ en el año 2003, establecen el valor de corte aceptado de incremento del riesgo para neumonectomía en el 60% del teórico, tanto para el FEV₁ como para la DLCO.

En la actualidad, se recomienda empezar la valoración de riesgos por una espirometría que debe realizarse de forma estandarizada con el paciente clínicamente estable recibiendo el máximo tratamiento broncodilatador⁵³⁹. Si el FEV₁ es >80% del predicho y, no hay pruebas de disnea con el ejercicio o enfermedad pulmonar intersticial (EPI), el paciente puede ser intervenido, incluso de una neumonectomía, sin tener que realizarse más estudios. En aquellos pacientes que, siendo candidatos a resección pulmonar, presenten FEV₁ y/o DLCO <80% del valor predicho deben ampliar el estudio preoperatorio⁵⁴⁰.

4.- DLCO

La medición de la DLCO es fundamental para conocer el proceso de intercambio gaseoso: la integridad de la membrana alveolar, la superficie alveolar disponible, y el volumen capilar pulmonar. Fue utilizada por primera vez por Cander⁵⁴¹ en 1963, quien

INTRODUCCIÓN

consideró que un valor inferior al 50% del teórico era una clara contraindicación para resección pulmonar. En 1982, Nagasaki *et al*¹⁸⁸ observaron que una DLCO inferior al 50% era insuficiente para una neumonectomía.

Unos años después, Ferguson *et al*⁵⁴² determinaron que una DLCO por debajo del 60% limitaba poder realizar cualquier resección pulmonar mayor con seguridad. Observaron que el porcentaje de la DLCO (DLCO%), era un buen predictor de morbimortalidad postoperatoria.

Ya en el año 1989, Markos *et al*⁵³³ demostraron que la DLCO era útil en la predicción de complicaciones postoracotomía (neumonías, atelectasias, embolismos pulmonares, infarto de miocardio y arritmias), y sugirieron que la estimación de la DLCO postoperatoria (DLCOppo) mediante gammagrafía pulmonar era muy superior en la predicción de complicaciones en aquellos pacientes con disfunción pulmonar.

Hasta la aparición de las nuevas guías europeas de evaluación preoperatoria, la DLCO no se utilizaba de rutina en la valoración preoperatoria del paciente con CP, ya que se consideraba falta de valor predictivo en pacientes con PFR normales. Recientes estudios demuestran que la DLCO es un importante predictor independiente de complicaciones postoperatorias, incluso en pacientes sin criterios de EPOC. Brunelli *et al*⁵⁴³ y Ferguson *et al*⁵⁴⁴ concluyeron que la estimación de la DLCO, independientemente de los resultados de las PFR, podía predecir el riesgo de complicaciones en pacientes candidatos a resección pulmonar mayor por CP. Del mismo modo, encontraron una fuerte correlación entre la DLCOppo, en pacientes con y sin criterios espirométricos de EPOC, y complicaciones postoperatorias tales como la morbilidad pulmonar y mortalidad global.

5.- Estimación función pulmonar postoperatoria

En general, se admite que un paciente puede someterse a una neumonectomía o una lobectomía segura, si presenta un $FEV_1 > 2$ l o $FEV_1 > 80\%$ del valor predicho, siempre y cuando no presente disnea de esfuerzo o EPI. Del mismo modo, una lobectomía se podría realizar, con similares garantías, cuando la FEV_1 es mayor del

INTRODUCCIÓN

80% en ausencia de disnea de esfuerzo o EPI. En estos casos no parece necesario realizar más pruebas en cuanto a la valoración de riesgos^{10,540}.

Hasta hace poco, y según el algoritmo de la *British Thoracic Society* a seguir para la predicción de riesgos²⁵⁹, en pacientes con un FEV₁ y/o DLCO predicho <80 % se debía calcular a continuación qué función pulmonar quedaría tras la resección pulmonar prevista. Esta determinación se sigue realizando actualmente mediante el cálculo de FEV₁ppo y del DLCOppo. Sin embargo, según las evidencias publicadas en las últimas guías de valoración de riesgo^{10,540}, deben emplearse en un tercer escalón, tras la realización de los test de ejercicio.

En los algoritmos más empleados hasta ahora en la evaluación preoperatoria de pacientes candidatos a resección pulmonar^{259,540}, el FEV₁ppo era determinante para indicar la necesidad de realizar más evaluaciones o incluso para excluir al paciente aspirante a cirugía.

Entre los años 1989 y 1995 se publicaron multitud de estudios en los que valores de FEV₁ppo <40% se asociaban con aumento del riesgo postoperatorio tras resección pulmonar^{450,533,545-547}. En dichas publicaciones asociaron cifras de FEV₁ppo <40% con índices de mortalidad postoperatoria comprendidos entre el 16 y el 50%. En todos estos casos el número de pacientes por estudio fue muy escaso. Por las mismas fechas, otros autores^{11,165,548} publicaron series de pacientes, igual de limitadas, con diferentes resultados. Becaria *et al*⁵⁴⁹ presentaron una serie de 7 pacientes con FEV₁ppo <40% para resección pulmonar, en la que no se produjo muerte alguna, pero sí un postoperatorio tórpido en 2 de ellos. Nakahara *et al*^{550,551}, entre 1985 y 1988, publicaron dos estudios en pacientes con FEV₁ppo <30%, en los que se alcanzaron cifras de mortalidad del 60% tras resección pulmonar.

En 1994, Kearney *et al*¹⁵⁷, en una larga serie de pacientes intervenidos por CP, encontraron que la FEV₁ppo representaba el mejor predictor de complicaciones postquirúrgicas, una vez eliminado otros factores de riesgo mediante análisis multivariante.

Esta variabilidad en los resultados obtenidos se explica fundamentalmente por las dos limitaciones fundamentales que tiene la estimación del FEV₁ppo: la variabilidad

INTRODUCCIÓN

que sufre el FEV₁ en transcurso del postoperatorio, y el hecho de que la repercusión que padecen los pacientes EPOC ante una reducción de su volumen pulmonar es menor a la prevista.

En el año 2002, Brunelli *et al*⁵⁵², informaron que el FEV₁ppo no parece ser un factor de predicción de complicaciones relevante, en pacientes con una FEV₁ >70%. En este estudio, pacientes con una FEV₁ppo <40%, mostraron un índice de mortalidad del 4.8%. La explicación de tan buenos resultados, en cuanto a cifras de mortalidad, en estos pacientes con tan baja reserva funcional estimada postoperatoria, según los autores, parece deberse al “efecto de reducción de volumen pulmonar”. Son muchos los estudios^{165,166,168,553-557} que han demostrado una escasa pérdida, o incluso un incremento, en la función pulmonar de pacientes con EPOC moderado y severo tras lobectomía por CP. En 2007, Varela *et al*¹⁶⁴ publican una serie de 185 pacientes con EPOC sometidos a lobectomía, en la que confirman que los enfermos con volúmenes pulmonares preoperatorios bajos padecían una menor disminución de su función pulmonar en el postoperatorio. La revelación de estos datos, los avances en cuanto a la mejor atención integral de los pacientes con CP y la mejora de las técnicas quirúrgicas, llevan a que Brunelli *et al*¹⁰ propongan, en el año 2009, que el límite de resecabilidad pulmonar se reduzca a un FEV₁ppo <30%, cuestionando los tradicionales criterios de operabilidad basados en parámetros pulmonares.

Por otro lado, debemos plantearnos la exactitud de la estimación del FEV₁ppo con el que se valoran riesgos. Multitud de estudios^{154,558-563} avalan la validez de la FEV₁ppo en la predicción del valor residual de FEV₁ a los 3-6 meses, pero ese valor de FEV₁ppo no parece ser el determinante de las complicaciones postoperatorias. En el año 2006, Varela *et al*¹⁶⁹ demostraron que la estimación de FEV₁ppo que se realizaba preoperatoriamente sobrevaloraba el FEV₁ real del postoperatorio inmediato. Este hecho era especialmente relevante, ya que la mayoría de las complicaciones suceden en este momento. El grupo de trabajo de Varela *et al*⁵⁶⁴ estimaron que FEV₁ real durante el primer día postoperatorio tras una lobectomía era un 30% menor que el valor predicho. De este modo, concluyeron que la determinación del FEV₁ real resultaría mejor predictor de complicaciones que el FEV₁ppo hasta ahora empleado⁵⁶⁴. El mismo grupo de investigadores⁵⁶⁵ publicó en 2007 un modelo de predicción del FEV₁ real en el primer día del postoperatorio tras lobectomía, en el que aparecieron como factores

INTRODUCCIÓN

determinantes variables como la edad, el FEV₁, la presencia de analgesia epidural y el número de segmentos no obstruidos y resecaos. El modelo de predicción resultó viable, ya que no presentó diferencias entre el valor predicho de FEV₁ real y el medido en el primer día del postoperatorio.

Para hacer una correcta estimación de la función residual pulmonar se han utilizado diversos métodos. Cada uno de ellos intenta calcular la contribución, en la función pulmonar total del paciente, de la porción de pulmón que va a ser extirpada. Los riesgos de limitaciones funcionales y complicaciones postoperatorias que asocian determinados valores de función pulmonar residual postoperatorios, pueden ser prohibitivos a la hora de realizar una resección pulmonar.

A lo largo de los años, se han empleado distintas técnicas para intentar conocer con antelación cual sería la función pulmonar real que quedaría tras realizar una resección pulmonar. Los métodos empleados con este fin son la gammagrafía de ventilación^{533,535,561,566,567}, gammagrafía de perfusión^{533,535,545,547,561,566-568}, cuantificación de la función pulmonar mediante técnicas de imagen, como la TAC^{569,570}, la estimación de la resección anatómica basada en el conteo de los segmentos pulmonares que van a ser resecaos^{547,571}. Parece ser que todas estas técnicas proporcionan estimaciones comparables de la función pulmonar residual postresección. Esto podría explicar porque la mayoría de los investigadores calculan el FEV₁ppo por conteo de segmentos a resecao en lugar de emplear técnicas de más difícil interpretación como la gammagrafía de ventilación/perfusión^{566,571-574}.

El empleo de las técnicas de imagen como método de predicción de función pulmonar residual postoperatoria tiene la ventaja de que, al emplearse de forma rutinaria para estadificar el tumor, evitaría la necesidad de realizar más pruebas (gammagrafía de perfusión), permitiendo calcular la cantidad de tejido pulmonar viable que va a ser resecao y la previsible función pulmonar postoperatoria^{570,575}. Ueda *et al*⁵⁷⁶ describieron que la cuantificación de función pulmonar mediante técnicas de imagen podría ser más sensible en la detección de enfermedades pulmonares que afectaban a la difusión, como el enfisema y las enfermedades pulmonares intersticiales, que la combinación de los valores de FEV₁ y DLCO.

INTRODUCCIÓN

La gammagrafía de perfusión con radionucleótidos es preferible para la estimación de la FEV₁ppo y DLCOppo en neumonectomías porque la predicción de estos valores mediante conteo anatómico de segmentos resecables, infravalora la FEV₁ real postoperatoria⁵⁷⁷. Sin embargo, la estimación de la función pulmonar residual tras lobectomía, resulta muy fiable mediante el método anatómico de conteo de segmentos pulmonares a reseca^{16,259}.

En 1985, Nakahara *et al*⁵⁵⁰ propusieron realizar una estimación de la función pulmonar postoperatoria prevista teniendo en cuenta el número de subsegmentos que tienen ambos pulmones (n=42), y eliminando de la función el número de subsegmentos que se van a reseca y están obstruidos según los hallazgos broncoscópicos. La fórmula propuesta por fue mejorada por Kearney *et al*¹⁵⁷, quienes simplificaron el número de unidades de división pulmonar a sólo 19 segmentos, de tal forma que cada segmento es responsable del 5,6% de la función pulmonar. De la unificación de estos dos conceptos surge la fórmula que se utiliza actualmente:

Parámetro de función pulmonar predicha postoperatoria = parámetro preoperatorio [1-(segmentos a reseca - segmentos obstruidos que se resecan) x 5,26) / 100]

6.- Hemodinámica pulmonar

Muchos pacientes subsidiarios de cirugía torácica son fumadores, y esto conduce a una pérdida de los vasos pulmonares junto con una incapacidad de la circulación pulmonar para manejar los cambios en el gasto cardíaco y en el volumen sanguíneo. Así, a mayor grado de enfisema y mayor grado de restricción del lecho vascular pulmonar, más significativo es el aumento de la presión de la arteria pulmonar para un pequeño aumento en el flujo sanguíneo.

Es interesante repasar los cambios fisiológicos que se producen durante la cirugía pulmonar, que influyen sobre la ventilación y la perfusión pulmonar⁵⁷⁸ y que explican parte del estrés al que es sometido el enfermo durante la cirugía. La posición en decúbito lateral del paciente afecta a la distribución del flujo sanguíneo. La perfusión pulmonar está influenciada por la gravedad, de tal manera que en decúbito lateral el

INTRODUCCIÓN

pulmón que se encuentra en posición superior tiene menor flujo sanguíneo que el inferior. Durante la ventilación bipulmonar, ambos pulmones reciben casi el mismo el flujo ventilatorio, por lo que mantienen una buena oxigenación local y el intercambio gaseoso se realiza sin problemas. Sin embargo, durante la ventilación unipulmonar, se pone en marcha un mecanismo compensador, la vasoconstricción hipóxica⁵⁷⁹ que disminuye el flujo sanguíneo de los segmentos hipóxicos al aumentar la resistencia vascular en esa zona y lo desplaza hacia zonas mejor ventiladas. En estudios experimentales con perros se comprobó que al no ventilar un pulmón, el flujo podía llegar a desaparecer⁵⁷⁹. El estímulo parece depender tanto de la PaO₂ como de la presión de oxígeno en sangre venosa mixta, y se ve influido por el gasto cardíaco en cada momento⁵⁸⁰. En la práctica clínica parece que su efecto es máximo cuando sólo entre el 30 o el 70% del pulmón está hipóxico, y se ha comprobado que los anestésicos inhalados pueden inhibirlo⁵⁸¹, no así los de tipo intravenoso, que no lo alteran. Por ello los pacientes con problemas en la circulación pulmonar podrían no tolerar el tiempo quirúrgico de ventilación unipulmonar y, si la amplitud de la resección fuera suficiente, podrían acentuar su hipertensión pulmonar, y desarrollar fallo cardíaco derecho en el postoperatorio inmediato. Debido a esto, la hipertensión arterial pulmonar (HAP) con o sin fallo cardíaco derecho es un criterio de exclusión para los candidatos a cirugía torácica.

Hace años, se observó que el pronóstico de la resección pulmonar empeoraba en los casos de HAP⁵⁸². Sloan *et al*⁵⁸³ postularon que en los pacientes con un aumento patológico de la presión de la arteria pulmonar en el ejercicio, cualquier restricción posterior en el lecho vascular pulmonar podría conducir a un desenlace fatal. Los tests de oclusión de la arteria pulmonar simulan el compromiso de la circulación pulmonar después de la cirugía, por lo que se han realizado estudios mediante la oclusión de la arteria pulmonar unilateral y temporal (TUPAO), que aunque han ayudado a conocer la interrelación entre el corazón derecho, circulación pulmonar y *compliance* del lecho vascular pulmonar, no han tenido mucha aceptación en la práctica por su complejidad. Con el fin de identificar los casos con mal pronóstico se utilizó la oclusión temporal unilateral de la arteria pulmonar durante el ejercicio. El test presentó una tasa elevada de fallos (20%) y no obtuvo el poder predictivo deseado, así que esta técnica se abandonó.

INTRODUCCIÓN

Poco después se emplearon otros métodos para el estudio del compromiso vascular pulmonar: la medida de la presión intraoperatoria de la arteria pulmonar (PAP)⁵⁸⁴ y la medida de las resistencias vasculares pulmonares (RVP) preoperatorias utilizando un catéter de Swan-Ganz durante el ejercicio⁵⁸⁵. Sin embargo, no son capaces de identificar los pacientes con enfermedad coronaria, y tienen una tasa alta de falsos positivos, lo que limita su poder predictivo.

Se han usado también medidas de la PAP en reposo y en ejercicio moderado sin la técnica de la TUPAO. Keller *et al*⁵⁸⁶ observaron que los pacientes con una PAP superior a 30 mmHg durante el ejercicio a 40 watts, acababan desarrollando HAP lo que les limitaba la capacidad de ejercicio un año después de la neumonectomía. Taube y Konietzko⁵⁸⁷ por otro lado, no encontraron HAP significativa a los 6 meses del postoperatorio, independientemente de la extensión de la resección.

Según Goerg *et al*⁵⁸⁸, la PAP en el ejercicio moderado debería ser inferior a 35 mmHg para la neumonectomía e inferior a 40 mmHg para las lobectomías. Loddenkemper *et al*⁵⁸⁹ no encontraron que la PAP en el ejercicio fuera predictiva por encima de un valor de 45 mmHg. Tampoco Olsen *et al*⁵⁴⁸ encontró la capacidad de predecir las complicaciones postoperatorias de la PAP ni de la resistencia vascular pulmonar durante el ejercicio submáximo. Esto contrasta con los hallazgos de Fee *et al*⁵⁸⁵, que publicaron una RVP inferior a 190 din.seg cm⁻² en reposo y en el ejercicio como criterio de operabilidad. Brundler *et al*⁵⁹⁰ realizaron una cateterización del corazón derecho en 637 pacientes, y utilizaron una fórmula que incorporaba el FEV₁, la DLCO y la PaO₂ para predecir la HAP. Observó que en el 43% de estos pacientes la HAP en el ejercicio moderado fue debida a una disfunción del ventrículo izquierdo.

Posteriormente se ha sugerido la fracción de eyección del ventrículo derecho como parámetro útil en la predicción del riesgo^{159, 591-593}.

Aunque estos estudios recientes demuestran un continuo interés por la hemodinámica pulmonar, el conflicto resulta de los diferentes valores de corte que se utilizan de la PAP. Además, debido a la complejidad de la técnica no sirve para su uso rutinario. Si mejoraran los métodos menos invasivos para valorar la función del ventrículo derecho y la presión vascular pulmonar mediante métodos de radionúclidos o Doppler, quizá esta aproximación pueda aumentar la utilidad clínica de la medida de la

función vascular pulmonar en la evaluación prerresección de los pacientes que funcionalmente son marginales.

7.- Pruebas de ejercicio

Las pruebas de ejercicio cardiopulmonar o *cardiopulmonary exercise testing* (CPET) son el único método disponible para valorar los límites para la resección pulmonar a través del conocimiento de los mecanismos implicados en la tolerancia al ejercicio, ya que proporciona los índices de la reserva funcional de los sistemas que están involucrados en la respuesta al ejercicio. Además es útil para establecer la adecuación de las respuestas del organismo ante el ejercicio submáximo. Los cambios metabólicos que ocurren en el organismo durante el ejercicio simulan el estrés severo al que se va a someter a la reserva circulatoria y respiratoria durante y tras la toracotomía⁵⁹⁴, y por ello puede servir como predictor de morbimortalidad en el período perioperatorio. Actualmente, la valoración preoperatoria de los pacientes con CP candidatos a cirugía se encuentra entre las indicaciones claramente establecidas de la realización de pruebas de tolerancia al ejercicio^{10,595,596}.

- *Pruebas de esfuerzo de alta tecnología: Test cardiorespiratorio de consumo máximo de oxígeno (VO₂)*

La relación entre el consumo máximo de oxígeno (VO_{2max}) y el riesgo perioperatorio ha sido el objeto de múltiples estudios desde los años ochenta. Según los estudios publicados desde 1982, las pruebas de tolerancia al ejercicio realizadas en cicloergómetro en laboratorios de función pulmonar apuntan al valor del VO_{2max} como predictor de complicaciones postoperatorias en la resección pulmonar. En un trabajo pionero de Eugene *et al*⁵⁹⁷, se determinó que el 75% de los pacientes de su serie con VO_{2max} <1 l/min fallecieron, mientras que los 15 pacientes con VO_{2max} >1 l/min sobrevivieron. Smith *et al*⁵⁹⁴ encontraron que el 100% de los pacientes con un VO_{2max} <15 ml/min/kg sufrieron complicaciones cardiorrespiratorias, mientras que los pacientes con VO_{2max} >20 ml/min/kg presentaron una mínima mortalidad. Bechard y Wetstein⁵⁹⁸, sobre una muestra de 50 pacientes, estudiaron un grupo de 38 con alto riesgo por criterios espirométricos, y observaron que los pacientes que presentaron complicaciones

INTRODUCCIÓN

postoperatorias tenían cifras de $VO_{2max} < 10$ ml/min/kg. Larsen *et al*⁵⁹⁹ no encontraron ninguna variable o combinación de variables que superase a la potencia máxima limitada por síntomas para predecir complicaciones postoperatorias. El $VO_{2max} < 50\%$ se asoció a un riesgo elevado de muerte por causas cardiopulmonares. Torchio *et al*⁶⁰⁰ encontraron que un $VO_{2max} > 20$ ml/min/kg se asociaba a un 4% de complicaciones cardiorrespiratorias, mientras que $VO_{2max} < 20$ ml/min/kg, lo hacían a un 42%.

Colman *et al*⁶⁰¹, presentaron uno de los pocos estudios que no ha encontrado relación entre las complicaciones postoperatorias y la capacidad de esfuerzo preoperatoria. Sin embargo, las complicaciones a las que hacía referencia su serie de pacientes eran sobre todo de tipo técnico, como fugas aéreas persistentes, pérdidas excesivas de sangre, infecciones de la herida y empiemas.

La bibliografía sobre estudios que relacionan valores predichos postoperatorios (ppo) con el ejercicio es más limitada. En el caso del cicloergómetro, Bolliger *et al*⁵⁴⁵ seleccionaron los 25 pacientes con malos valores funcionales preoperatorios y realizaron una estimación de su FEV₁, DLCO y VO_{2max} postoperatorios, y una nueva medición a los 6 meses de la resección pulmonar mayor. Objetivaron que, aunque el FEV₁ppo y la DLCOppo eran significativamente menores en el grupo de los que presentaron complicaciones postoperatorias, no eran tan buen criterio de riesgo como el VO_{2max} ppo. De la muestra de 25 pacientes, los tres fallecidos, y ninguno de los no fallecidos, tenían una VO_{2max} ppo < 10 ml/min/kg. En el estudio de Markos *et al*⁵³³, la VO_{2max} no fue diferente entre los pacientes con y sin complicaciones, pero sí lo fueron el FEV₁ppo, la DLCO, DLCOppo y la desaturación durante el ejercicio en cicloergómetro. En este estudio la mitad de los pacientes tenía un FEV₁ > 2 l y sólo el 6%, un FEV₁ $< 50\%$.

Estudios similares realizados sobre tapiz rodante muestran, también resultados dispares. Boysen *et al*⁶⁰² estudiaron a 17 pacientes y no encontraron relación entre la VO_{2max} , el volumen minuto espirado máximo (VE_{max}) y la incidencia de complicaciones cardiopulmonares postoperatorias. Los pacientes tenían una función basal especialmente buena. La relación entre VE_{max} o la frecuencia cardíaca máxima y sus valores teóricos se relacionaron con la ocurrencia total de complicaciones pero no específicamente con las complicaciones cardiopulmonares. Puente *et al*⁶⁰³ estudiaron a 47 pacientes con

INTRODUCCIÓN

limitación crónica del flujo aéreo y FEV₁ comprendida entre 2 y 0,8 litros. Encontraron una relación entre el tamaño de la resección, el cociente entre volumen residual y capacidad pulmonar total (VR / CPT), la DLCO_{ppo} (que no el FEV_{1ppo}), el VO_{2max}, el VO_{2maxppo} y el desarrollo de complicaciones cardiorrespiratorias. Tanto el VO_{2max} como el VO_{2maxppo} tenían una correlación significativamente mayor que los parámetros de función basal. Los mejores puntos de corte fueron 13 ml/min/kg para el VO_{2maxppo} y 17 ml/min/kg para el VO_{2max}. Estos puntos de corte tenían un alto valor predictivo negativo (90%), pero el valor predictivo positivo era bajo (75 y 60%, respectivamente). Los modelos multivariantes no mejoraron la capacidad de predicción.

Existen estudios que describen tasas de morbilidad y mortalidad en pequeñas muestras de pacientes, considerados inoperables con criterios de función predicha postoperatoria, pero cuya VO_{2max} supera un cierto límite. Ya en 1992, Morice *et al*¹¹ describen 8 pacientes considerados inoperables por FEV₁ <40%, FEV_{1ppo} <33% o PaCO₂ >45 mmHg, pero con un VO_{2max} >15 ml/min/kg, a quienes se ofreció cirugía. Los autores publicaron un 20% de complicaciones sin mortalidad. Más tarde, Bolliger *et al*⁵⁹ publican sus resultados con 5 pacientes con criterios similares a los del grupo anterior, y resultados equiparables. Walsh *et al*⁶⁰⁴ sometieron a resección pulmonar mayor a 20 sujetos con idéntico perfil que los del grupo de Morice. Ninguno murió, pero el 40% sufrieron complicaciones. Pate *et al*⁵³⁷ intervinieron a 12 pacientes, con un FEV_{1ppo} en torno a 700 ml y una VO_{2max} >10 ml/min/kg con buena tolerancia a la resección pulmonar.

De la misma manera que varios estudios han descrito la capacidad de ejercicio como el mejor predictor de complicaciones postoperatorias y han propuesto unos valores de corte específicos para el VO_{2max} que discrimina a los pacientes de riesgo, otros estudios no han sido capaces de demostrar esta relación^{605,606}. Debido a la controversia existente al respecto, en el año 2007 se publicó un metaanálisis⁶⁰⁷ para examinar si la capacidad de ejercicio, estimada por el VO_{2max}, difería entre pacientes que desarrollaban complicaciones postoperatorias y los que no. En este trabajo, se revisaron 14 estudios entre los que se encontraron pruebas de ejercicio con cicloergómetro, tapiz rodante y la prueba de subir escaleras. Los resultados se exponen a continuación:

INTRODUCCIÓN

- Los pacientes sin complicaciones pulmonares postoperatorias presentaban niveles significativamente más altos de VO_{2max} , cuando se comparaban con sujetos con complicaciones pulmonares postoperatorias. La diferencia fue de aproximadamente 3 ml/kg/min.

- Los sujetos sin complicaciones pulmonares postoperatorias tenían niveles significativamente más altos de VO_{2max} ppo que los que sí las sufrieron.

- Un valor de VO_{2max} medio de 20 ml/kg/min aparece como umbral seguro para no sufrir complicaciones. El valor medio para los pacientes complicados con mayor riesgo, fue establecido en un VO_{2max} medio de 15 ml/kg/min.

En los últimos años, Loewen *et al*⁶⁰⁸, publicaron un estudio en el que se objetivaba que aquellos pacientes que presentaron un $VO_{2pico} < 65\%$ predicho o < 16 ml/kg/min en test de ejercicio en laboratorio eran más propensos a sufrir complicaciones en el postoperatorio de una resección pulmonar. En el año 2009, Brunelli *et al*⁶⁰⁹ determinaron que todas las muertes que se produjeron en pacientes sometidos a resecciones pulmonares acontecieron en aquellos cuyas pruebas de esfuerzo en laboratorio mostraron valores de $VO_{2pico} < 20$ ml/kg/min.

En la actualidad, la selección de pacientes con riesgo incrementado para resección pulmonar se viene haciendo en base a criterios espirométricos y de DLCO. En un segundo escalón de valoración de riesgos, se realizan protocolos de tolerancia al ejercicio en laboratorio, con la intención de cuantificar el VO_{2max} o, en su defecto VO_{2pico} junto con el comportamiento del intercambio gaseoso durante el ejercicio¹⁰.

▪ *Pruebas de ejercicio de baja tecnología*

Debido a los elevados requerimientos técnicos de las pruebas de alta tecnología, resultan difíciles de aplicar de forma universal en la práctica clínica diaria. En los últimos años se están potenciando otro tipo de pruebas de tolerancia al ejercicio, de más fácil realización y menores requerimientos tecnológicos, con la intención de complementar, o incluso sustituir en un futuro, a las pruebas de laboratorio. Estas pruebas, están basadas en la realización de un “esfuerzo sencillo” de forma protocolizada, en que el paciente reproduce un ejercicio habitual (andar, pedalear o

INTRODUCCIÓN

subir escaleras) de acuerdo a sus posibilidades, se evalúan la distancia recorrida y/o la saturación de O₂. De esta manera, se consigue inferir su tolerancia al ejercicio o aptitud física.

No está claro quién fue el primer cirujano^{584,610} que se fijó en la capacidad de andar o subir escaleras de los pacientes para decidir si le operaba, pero esta valoración, aunque subjetiva, influye en la decisión de operar.

Varios estudios publicados antes del año 2001 han analizado el valor pronóstico de la realización de una tarea específica como andar una distancia determinada en cierto tiempo⁶¹¹⁻⁶¹⁵, subir cierto número de escalones^{584,616,617}, incluso en pacientes límite (FEV₁ppo <800 ml y >700 ml)⁵³⁷, o pedalear⁶¹⁸, y se puede concluir que los pacientes capaces de consumir dichas tareas, que en la mayoría de los casos requerían esfuerzos vigorosos, tuvieron un riesgo perioperatorio bajo con un nivel de evidencia A. En general, los resultados publicados hasta esta fecha no permitían definir una relación precisa entre tolerancia y riesgo o un criterio de tolerancia asociado a un riesgo inaceptable de mortalidad con un nivel de evidencia B.

Sin embargo, a pesar de que varios estudios han demostrado que la distancia recorrida durante los test de 6 y 12 minutos es válida para la estimación del VO₂pico en sujetos sanos⁶¹⁹, pacientes con EPOC⁶²⁰ y candidatos a trasplante pulmonar⁶²¹, no se han publicado datos que permitan validar estas pruebas como predictores de morbilidad después de la resección pulmonar^{533,546,547,613}.

Por el contrario, la prueba de tolerancia al ejercicio sobre tapiz rodante resulta más reproducible y, la distancia recorrida, parece estar más relacionada con el VO₂pico⁶²²⁻⁶²⁴. Se ha estimado, mediante análisis de regresión, que recorrer 25 tramos sobre tapiz rodante indican un VO₂pico de 10 ml/kg/min⁶²². Este valor de VO₂pico, ha sido propuesto como valor de corte para la operabilidad de pacientes candidatos a resección pulmonar en el algoritmo funcional propuesto por la *British Thoracic Society*²⁵⁹.

Sin embargo, en 2004 Win *et al*^{625,626}, en estudios realizados sobre distancia recorrida en tapiz, no encontraron diferencias estadísticamente significativas en los resultados obtenidos entre pacientes con y sin complicaciones tras resección pulmonar. Concluyeron, que esta prueba no debía utilizarse de forma aislada para excluir a los

INTRODUCCIÓN

pacientes candidatos a resección pulmonar, contradiciendo las recomendaciones anteriormente vigentes²⁵⁹. La razón expuesta por los autores fue que el test de tapiz rodante infravaloraba el $VO_{2\text{pico}}$ y por tanto la tolerancia al ejercicio.

Los mismos autores afirmaron que todos los pacientes que fueron capaces de caminar más de 400 metros sobre el tapiz rodante tuvieron un $VO_{2\text{pico}}$ mayor de 15 ml/kg/min²⁵⁹.

Históricamente, si un paciente era capaz de subir 3 tramos de escaleras, se le podía considerar candidato a lobectomía. Aquellos que debían ser sometidos a una neumonectomía se les requería poder ascender hasta 5 tramos para poder realizar el procedimiento de forma segura. Este enfoque correlaciona subir tramos de escalera con la función pulmonar. La equivalencia corresponde a que la capacidad de subir tres tramos indica una FEV_1 de 1,7 l, y 5 pisos equivale a un FEV_1 de 2 litros⁶²⁷.

Varios trabajos han demostrado la efectividad del test de subir escaleras como predictor de las principales complicaciones cardiopulmonares después de la resección pulmonar^{546,616}. En 2 estudios más recientes, Brunelli *et al*^{628,629}, confirmaron que los pacientes que no superaron los 12 metros subiendo escaleras, presentaron mayores tasas de complicaciones (2 veces mayor) y de mortalidad (13 veces mayor) en comparación con los que ascendieron más de 22 m (1% de tasa de mortalidad). En este último estudio, encontraron que, incluso en pacientes con $FEV_{1\text{ppo}}$ y/o DLCO menor del 40%, la tasa de mortalidad en los pacientes que superaron los 22 m de escalada fue nula.

** Valor de la desaturación durante el ejercicio como predictor de riesgo postquirúrgico*

Son muchos los estudios^{533,548,599,603,630,631} que han encontrado relación entre la desaturación con el ejercicio y el riesgo postoperatorio de sufrir complicaciones tras resecciones pulmonares.

Los grupos de trabajo de Ninan⁶³² *et al* y Rao *et al*⁶³¹ durante la década de los 90, encontraron que la presencia de desaturación con el ejercicio discriminaba mejor que la espirometría a aquellos pacientes con riesgo incrementado de sufrir insuficiencia

INTRODUCCIÓN

respiratoria, necesidad de cuidados intensivos, prolongación de la estancia hospitalaria y requerimientos de O₂ domiciliario durante el postoperatorio.

En un minucioso trabajo presentado en el año 2000, Cordovilla⁶³³, observó una relación significativa entre la desaturación en sangre periférica medida mediante pulsioxímetro durante el esfuerzo máximo realizado durante una prueba de esfuerzo estandarizada de baja tecnología, con la concurrencia de complicaciones en el postoperatorio de resección pulmonar, independientemente del tipo de resección realizada. Sin embargo, Varela *et al*⁶³⁴, en un trabajo publicado en 2001, encontraron que la desaturación durante un test de ejercicio incremental con cicloergómetro por debajo del 90%, no era un predictor significativo de complicaciones cardiopulmonares durante el postoperatorio en pacientes sometidos a resección pulmonar mayor.

El grupo de trabajo de Turner *et al*⁵³¹, en un estudio publicado en el año 2004, identificó que la prueba de 6WMT resultaba más eficaz para identificar a pacientes que desaturaban con el ejercicio que los que habían realizado test de esfuerzo en laboratorio. El valor de esta observación es cuestionable. Otro trabajo publicado, en el mismo año, por Win *et al*⁶²⁶ encontraron tasas similares de complicaciones postoperatorias a las aportadas por Turner y colaboradores, en pacientes con desaturaciones durante el ejercicio superiores al 4%, coincidentes con los obtenidos en otros estudios^{259, 533, 547, 632} con un aumento de las complicaciones postoperatorias tras resección pulmonar.

En el año 2008, Brunelli *et al*⁶³⁵ determinaron que aquellos pacientes que sufrían desaturaciones superiores al 4%, respecto a sus valores de reposo durante un test de esfuerzo en escaleras, presentaban un aumento significativo de complicaciones postoperatorias.

Aunque la oximetría durante el ejercicio se ha propuesto como una herramienta útil en la evaluación funcional preoperatoria de los candidatos a resección pulmonar^{259,540}, todavía no se ha concretado el valor de inflexión y su capacidad para estratificar el riesgo de aparición de complicaciones después de la resección pulmonar mayor^{631,632, 634}.

1.2.D. EVALUACIÓN PREOPERATORIA

1.2.D.a. ÍNDICES DE INTEGRACIÓN MULTIFACTORIAL

Algunos investigadores han propuesto la asociación de varios parámetros de valoración funcional para obtener una mejor estimación del riesgo de complicaciones postoperatorias. Las diversas propuestas para crear un índice, escala o parámetro único que evalúe de una forma integrada al paciente candidato a resección pulmonar se han sucedido a lo largo del tiempo: *Charlson comorbidity index*, *Kaplan-Feinstein index*, *American Society of Anesthesiologists score*, y el *physiological and operative severity score* (POSSUM) predicen mejor la morbilidad y mortalidad tras una resección pulmonar que los factores de riesgo considerados de manera aislada^{186,278,281,287,636,637}.

Muchos de estos índices se han desarrollado de manera específica para pacientes sometidos a resecciones pulmonares. El primero en utilizar un índice compuesto por más de una variable respiratoria clásica fue el grupo de Pierce *et al*⁵⁴⁷. En el año 1994, defendió el uso del producto predictivo postoperatorio (PPP). Se trataba de un nuevo concepto que incorporaba valores de ventilación, intercambio de gases, perfusión pulmonar y la parte de pulmón que iba a ser resecada en un solo índice. El PPP es el producto algebraico del porcentaje del FEV₁ppo y el porcentaje de la DLCOppo. El grupo de Pierce demostró que el PPP era el mejor predictor de muerte postoperatoria en los dos primeros meses tras la intervención.

Otros autores que han utilizado también índices integrados por parámetros multifactoriales basados en información clínica, como el índice multifactorial de riesgo cardiopulmonar o “*cardiopulmonary risk index*” (CPRI) descrito por Epstein *et al*⁶³⁸ o el descrito por Arslan *et al*⁶³⁹. En el estudio del grupo de Epstein⁶³⁸, realizado sobre 42 pacientes, encontraron una fuerte asociación entre el índice descrito y las complicaciones postoperatorias en las resecciones pulmonares. Epstein observó que el CPRI resultaba mejor predictor de complicaciones que el VO_{2max} durante una cicloergometría limitada por síntomas. Posteriormente, el mismo autor en otro estudio⁶¹⁸, confirmó nuevamente el valor del CPRI como predictor de complicaciones postoperatorias y que la incapacidad para realizar ejercicio con la bicicleta ergométrica predecía de forma independiente el desarrollo de complicaciones postoperatorias. El CPRI es una forma muy simple de obtener información de los factores de riesgo

INTRODUCCIÓN

cardiopulmonares; sin embargo, la parte pulmonar de este índice puede ser criticada porque hay 2 factores observador-dependientes (fumar 8 semanas antes de la cirugía, tos productiva y sibilancias 5 días antes de la intervención) y, el cociente $FEV_1 / CVF < 70\%$ que no se acepta generalmente como parámetro de riesgo operatorio. Así pues, este cociente necesita nuevas evaluaciones prospectivas, por lo que a un paciente no se le puede denegar la cirugía basándose solamente en este índice.

A finales de los 90, en un intento más de mejorar la predicción de las complicaciones postoperatorias tras la resección pulmonar, aparecieron dos nuevos trabajos. Por una parte, Melendez y Barrera⁶⁴⁰ diseñaron un nuevo índice predictivo postoperatorio denominado cociente predictivo de complicaciones postoperatorias (PRQ). Utilizaron un método estadístico de regresión para desarrollar un cociente de predicción de complicaciones respiratorias, basado en los porcentajes de FEV_{1ppo} , $DLCOPpo$ y oxigenación. La puntuación del cociente también fue eficaz en la identificación de pacientes que presentaban mayor riesgo de complicaciones perioperatorias. En 1999, el *National Veterans Affairs Surgical Quality Improvement Program* (NVASQIP) identificó en un grupo de 3500 pacientes nueve factores independientes de riesgo de malos resultados perioperatorios, con una aceptable predicción de morbilidad y mortalidad (áreas bajo la curva de 0,72 y 0,62, respectivamente)²⁰⁵. Ese mismo año, Brunelli *et al*^{637,641} adaptaron los métodos de valoración de riesgos quirúrgicos a la evaluación de las complicaciones tras resección pulmonar en el *POSSUM scoring system*. En sus conclusiones sugirieron que esta baremación podía ser útil para comparar las tasas de complicaciones entre centros.

En 2003, el grupo de Ferguson *et al*⁶⁴² desarrolló un método multivariable sencillo, basado en la FEV_1 , $DLCO$ y edad del paciente, el *EVAD system*. Los resultados de su aplicación obtenían predicciones de riesgo comparables con otros métodos de puntuación descritos con anterioridad y resultaba de más fácil manejo, pero a pesar de que presentaba una mejor aplicabilidad que el CPRI o el POSSUM, resultaba insuficiente para valorar de manera individual y exacta el riesgo (área bajo la curva 0,64).

INTRODUCCIÓN

En 2007, Falcoz *et al*⁶⁴³ diseñan el *Thorascore system*, un modelo predictor en el que con 9 variables se logra una elevada correlación entre la mortalidad observada y la prevista por el modelo.

Algunos de estos índices se han utilizado para estimar la supervivencia a largo plazo, como ha sido el caso del *Charlson comorbidity index*, el *Kaplan-Feinstein index* o el *Thorascore system*, pero al no incluir el estadio tumoral, no han resultado relevantes para seleccionar pacientes tributarios a resección pulmonar mayor para el tratamiento del CP. Aún a pesar de la ausencia de exactitud a la hora de predecir el riesgo individual para pacientes concretos, los modelos que incorporan parámetros funcionales, comorbilidades y variables quirúrgicas (como el NVASQIP y el *Thorascore*) son herramientas válidas y útiles para predecir mortalidad postoperatoria y complicaciones cardiopulmonares mayores en grupos de pacientes. La supervivencia a 5 años del CP se predice de una forma más adecuada mediante sistemas combinen la valoración de los índices de comorbilidad y el estadio tumoral.

Las guías actuales de valoración de riesgos no contemplan el uso de sistemas de puntuación para la evaluación individual de los pacientes para la resección pulmonar. Sin embargo, estas herramientas deberían tenerse en cuenta como instrumentos útiles para la estratificación y la comparación de riesgo entre grupos de candidatos a cirugía.

1.2.d.B. ALGORITMOS PARA LA TOMA DE DECISIONES

A pesar de la mejora en los tratamientos médicos, la resección pulmonar continúa siendo el único tratamiento con opciones curativas para el CP en estadios precoces. Durante los últimos años, ha existido un notable aumento en el número de publicaciones sobre la evaluación preoperatoria del paciente que va a ser sometido a cirugía por CP.

En aquellos pacientes considerados como de “alto riesgo quirúrgico” es donde una evaluación preoperatoria exhaustiva cobra una relevancia vital, a fin de que cada vez sea mayor el número de pacientes a los que poder ofrecer la opción de someterse a una intervención con intenciones curativas con garantías de seguridad. Los continuos

INTRODUCCIÓN

avances en la técnica quirúrgica y en el manejo perioperatorio, la reevaluación de los test de función pulmonar tradicionales, las nuevas modalidades de tests de ejercicio, el descubrimiento de la asociación entre VO_2 y morbilidad perioperatoria, y el cada vez más frecuente uso de terapias neoadyuvantes, han justificado que se deba realizar una revisión de los criterios de evaluación funcional que deben preceder a una resección pulmonar por CP^{259,596,644}.

Actualmente tienen vigencia dos guías elaboradas por sendos grupos de especialistas en la evaluación funcional de pacientes con CP: la realizada por el *American College of Chest Physicians (ACCP)*⁵⁴⁰, y la europea elaborada gracias a la reunión de expertos de la *European Respiratory Society (ERS)* y de la *European Society of Thoracic Surgery (ESTS)*¹⁰. Existen algunas discordancias entre ambos grupos de trabajo en cuanto al orden en el que se deben prescribir las distintas pruebas de valoración funcional en el paciente candidato a resección pulmonar. Sin embargo, los puntos de corte de las distintas variables a determinar en el algoritmo de toma de decisiones sobre operabilidad, son muy similares. La aparente mayor complejidad del protocolo de actuación de las guías europeas, comparada con las americanas, tiene como objetivo poder ofertar una alternativa de curación al mayor número de pacientes con CP.

Las ERS y ESTS reunieron un equipo de expertos multidisciplinar con el fin de consensuar unas recomendaciones que aportaran a los especialistas unas guías actualizadas y unificadas sobre cómo evaluar correctamente a un paciente que vaya a recibir tratamiento quirúrgico o quimio-radioterápico para su CP. Así, en 2009, ve la luz las “*ERS/ESTS Clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy)*”¹⁰ que rigen actualmente la evaluación preoperatoria de los pacientes con CP en nuestro centro.

Estas guías determinan que los cuatro pilares fundamentales en los que se debe basar la valoración de un paciente con CP candidato a tratamiento son: la evaluación del estado cardiovascular, de la FEV₁, de la DLCO y los tests de ejercicio.

1.- Valoración cardiovascular

En cuanto a la valoración cardiológica, el grupo de expertos propone una serie de recomendaciones que pueden ser de ayuda en la evaluación y orientar al especialista

INTRODUCCIÓN

hacia la realización de prácticas para reducir el riesgo de complicaciones perioperatorias: (*figura 1*)

-El riesgo cardiológico de un paciente deberá ser evaluado a través de la elaboración de una detallada historia clínica y exploración física, además de la realización de un ECG basal, y se estratificará mediante un índice de riesgo validado^{309, 645,646} que redirija al especialista hacia la necesidad de solicitar pruebas adicionales, como el *Revised Goldman Cardiac Risk Index (RCRI)*.

-Los tests de estrés no invasivos se realizarán cuando un paciente tenga un estado funcional pobre (4 METs) o presente 1-2 de los criterios del RCRI: ser candidato a cirugía de alto riesgo (como lobectomía o neumonectomía), historia de cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca o accidente cerebrovascular, DM insulina dependiente o creatinina basal = ó > 2 mg/dl. Los pacientes con RCRI >3 tienen mayor riesgo (5% más) de complicaciones postoperatorias, aunque los tests no invasivos resulten negativos^{310,333,647,648}, y las estrategias terapéuticas basadas en estos tests aún no han demostrado aún su valor⁶⁴⁹.

-Todos aquellos pacientes con sospecha o diagnóstico previo de valvulopatía (especialmente estenosis aórtica), disfunción ventricular o hipertensión pulmonar deben tener un ecocardiograma prequirúrgico^{339,650-652}.

-Los pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria, pero con una buena tolerancia al ejercicio (como subir dos tramos de escalera sin detenerse), no son subsidiarios de un estudio específico de su coronariopatía^{310,333,648}. Pero si su capacidad de ejercicio está limitada, los tests no invasivos pueden identificar a la pequeña proporción de pacientes susceptibles de desarrollar insuficiencia cardíaca, arritmias o isquemia miocárdica en el postoperatorio.

-El intervencionismo cardíaco agresivo se reserva para aquellos pacientes que iban a necesitarlo, independientemente de su actual CP, puesto que las intervenciones que se puedan realizar con intenciones profilácticas no han demostrado reducir el riesgo de complicaciones tras la resección pulmonar³³².

INTRODUCCIÓN

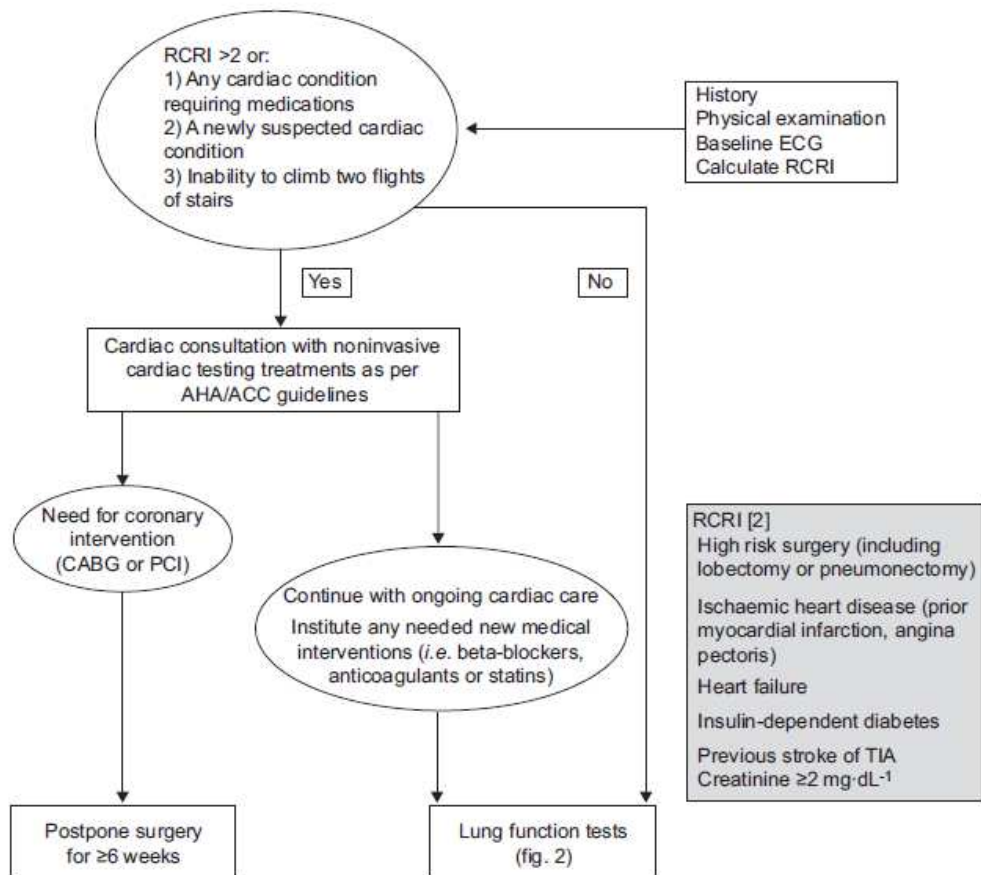


Figura 2: Algoritmo europeo para la valoración cardiológico previa a la resección pulmonar en pacientes con CP (Brunelli, A. Eur Respir J. 2009)¹⁰. RCRI: revised cardiac risk index (índices de riesgo cardíaco), CABG: coronary artery bypass graft (bypass aortocoronario), PCI: primary coronary intervention (intervencionismo primario), TIA: transient ischaemic attack (accidente isquémico transitorio).

2.- Pruebas funcionales respiratorias: FEV₁ y DLCO

Antes de la publicación de las actuales guías^{540,595}, en los algoritmos más comunmente utilizados para la evaluación preoperatoria de pacientes candidatos a resección pulmonar el FEV₁ postoperatorio previsto (FEV₁ppo) era la piedra angular para la determinar la necesidad de nuevas pruebas o la exclusión definitiva del paciente. Distintas técnicas han sido utilizadas para predecir cuál va a ser la función pulmonar que le va a quedar al paciente tras la resección, tales como tests de función pulmonar, la escintigrafía de ventilación o perfusión^{154,535,568,653}, la TAC, la resonancia magnética nuclear (RMN) o la tomografía computarizada por emisión de positrones (SPECT)^{570, 575,654-660}. Dada la inaccesibilidad de muchos de estos métodos en muchos centros se

INTRODUCCIÓN

popularizaron fórmulas más sencillas, como el recuento de los segmentos pulmonares no totalmente obstruidos^{566, 571-574}, muy útiles en el caso de pacientes de bajo riesgo.

Numerosos estudios han objetivado que si el FEV₁ppo es <40%, los riesgos perioperatorios crecen y la mortalidad asciende al 16-50%^{450,533,546,547,661}. Pero si éste es inferior al 30%, las cifras de mortalidad perioperatoria superan el 60%^{550,551}. Brunelli *et al*⁶⁶² objetivaron que cuando el FEV₁ppo era >70%, la mortalidad resultaba ser menor a la esperada (4,8%), debido al efecto de reducción de volumen que ocurre en los pacientes EPOC moderado y severo desde el postoperatorio inmediato^{164,565}, cuestionando de esta manera los criterios tradicionales de operabilidad^{165, 166, 168, 553-557}.

Aunque el FEV₁ppo es bastante preciso para predecir el valor residual definitivo de la FEV₁ a los 3-6 meses tras la intervención, tiende a sobreestimar el FEV₁ del paciente durante postoperatorio inmediato^{154,533,550,553,558-563}, que es el momento donde se dan la mayor parte de las complicaciones¹⁶⁹. Varela *et al*⁵⁶⁴ demostraron en 2006 que la FEV₁ real que tenía realmente un paciente en el primer día de postoperatorio tras una lobectomía era un 30% menor a lo predicho; y que era éste valor, y no el de FEV₁ppo, el mejor predictor de complicaciones. Por ello, es recomendable hacer un intento por estimar esta FEV₁ postoperatoria inmediata tras lobectomía y neumonectomía⁵⁶⁵.

Por todo ello, según las guías europeas actuales¹⁰, la valoración preoperatoria de cualquier paciente candidato a resección pulmonar debe comenzar con la determinación de FEV₁ y DLCO que posee el paciente antes de la intervención. Para que resulten fiables los valores de espirometría y DLCO, deben realizarse según protocolos establecidos por la ERS/ATS: la FEV₁ debe ser realizada conforme a las guías clínicas en estandarización de la espirometría⁶⁶³, y la medida de DLCO según los protocolos de estandarización de determinaciones en difusión⁶⁶⁴.

Valores de FEV₁ y DLCO >80% del predicho señalan a los pacientes que no precisan la realización de más pruebas en cuanto a valoración de riesgos. En estos pacientes se podría realizar directamente resección pulmonar segura, siempre y cuando se descarte concurrencia de patología cardiológica. Aquellos pacientes que no cumplan estos criterios entrarían en el algoritmo de valoración en pacientes de alto riesgo (*figura 3*). Un FEV₁ del 40% es el dintel utilizado actualmente para etiquetar a un paciente como de alto riesgo quirúrgico⁵⁴³. Sin embargo, dado el enorme avance que se ha

INTRODUCCIÓN

logrado en las técnicas quirúrgicas y los cuidados perioperatorios, la experiencia sugiere que este límite debería descender hasta el 30%.

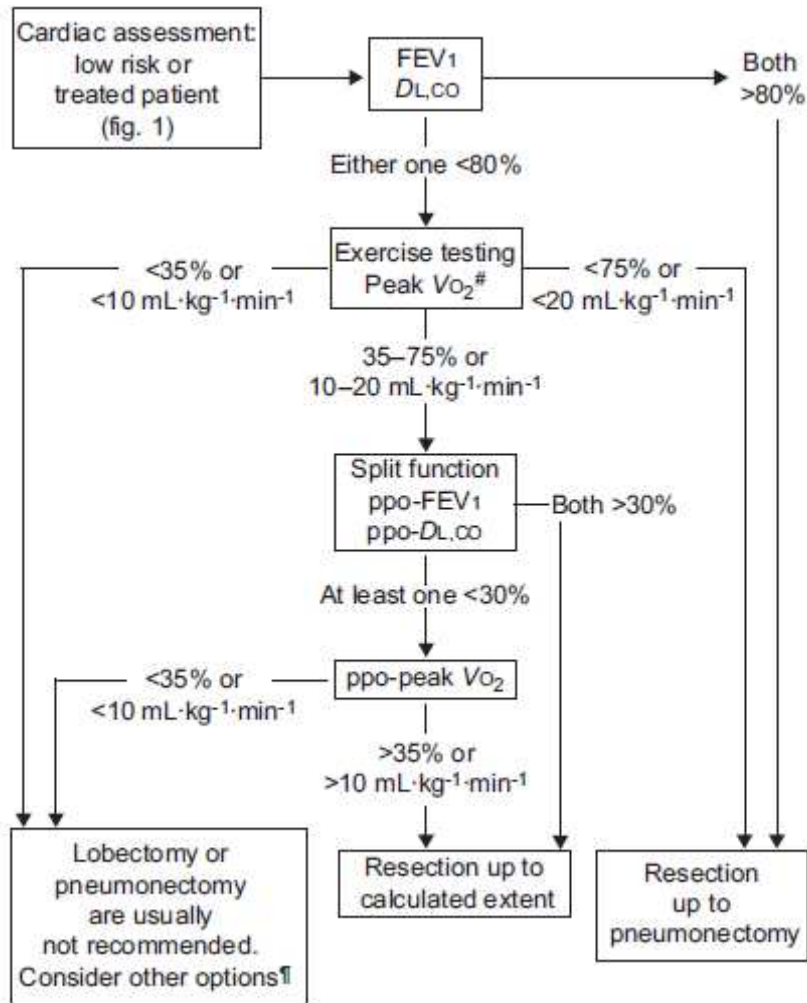


Figura 3: Algoritmo europeo de valoración de la reserva cardiopulmonar previa a la resección en pacientes con CP (Brunelli, A. Eur Respir J. 2009)¹⁰. FEV1: volumen espiratorio forzado en el primer minuto, DLCO: difusión pulmonar de monóxido de carbono, VO2: consumo de oxígeno, VO2 ppo: consumo oxígeno postoperatorio previsto, #: si no es posible disponer de un test de consumo de oxígeno, se puede reemplazar por un test de subir escaleras (si logra subir <22m, resulta altamente recomendable realizar un test de consumo de oxígeno), ¶: valorar tratamientos quimioradioterápicos.

La guía europea propone que la medición de la DLCO se realice en todos los pacientes candidatos a resección pulmonar, por su conocida relación con el aumento de

INTRODUCCIÓN

la morbimortalidad postoperatoria⁶⁶⁵⁻⁶⁶⁸, en el índice de reingresos y una peor calidad de vida a largo plazo⁶⁶⁹. Sin embargo, en las guías americanas, a pesar de exigir el mismo punto de corte para la FEV₁ a la hora de distinguir pacientes con bajo o alto riesgo de sufrir complicaciones postoperatorias, sólo indican la necesidad de realizar pruebas de DLCO en aquellos pacientes con disnea y/o EPI (*figura 4*). No obstante, ya hemos visto con anterioridad que los trabajos de los grupos de Brunelli⁵⁴³ y Ferguson⁵⁴⁴ demostraron que la medición preoperatoria de la DLCO podía predecir el riesgo de complicaciones en los pacientes sometidos a resección pulmonar, incluso en los casos con PFR normales. Igualmente destacaron que existe una fuerte correlación entre la DLCO_{ppo}, en pacientes con o sin EPOC, y la morbimortalidad postoperatoria.

Un valor de DLCO_{ppo} del 40%⁶⁷⁰ constituye actualmente el punto de corte a partir del cual se considera a un enfermo de alto riesgo quirúrgico, pero al igual que con el FEV₁, los avances científicos nos permiten sugerir que el límite de riesgo debería descender hasta el 30%.

Otra de las grandes diferencias entre las guías actuales de actuación consiste en el orden en el que se prescriben las pruebas que ocupan el segundo escalón en la toma de decisiones sobre operabilidad y riesgos. Mientras en las guías americanas siguen confiando en la tradicional determinación de los valores porcentuales estimados de FEV₁_{ppo} y DLCO_{ppo}, los protocolos europeos han modificado sus pautas de actuación, y apuestan más tempranamente por una valoración mucho más integral de la reserva funcional mediante tests de ejercicio (*figuras 3 y 4*).

INTRODUCCIÓN

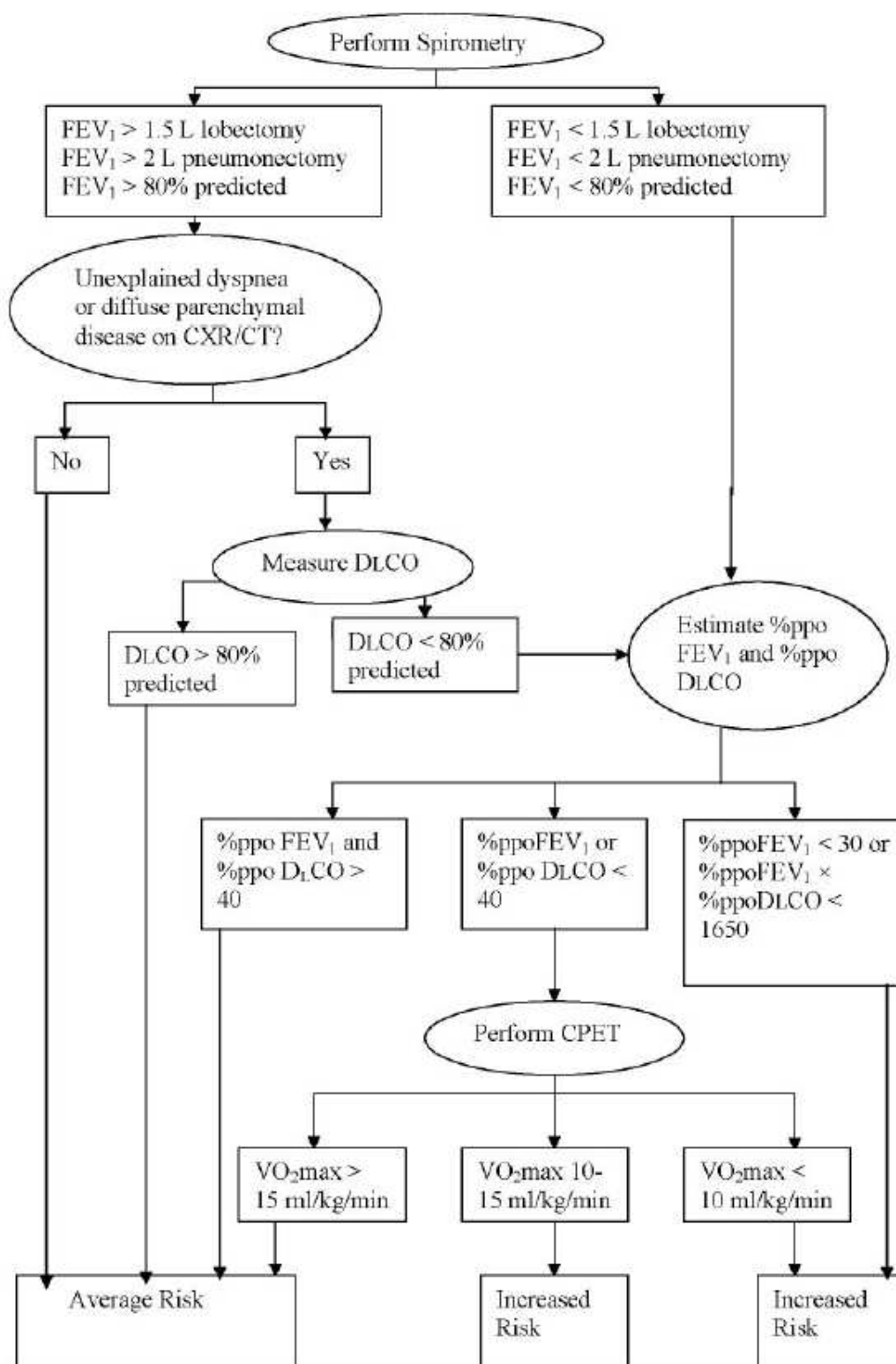


Figura 4: Algoritmo para la valoración preoperatoria del riesgo de la ACCP (Colice, G. Chest 2007)⁵⁴⁰. CXR: chest radiograph (placa de tórax), CT: tomografía axial computarizada, CPET: cardiopulmonary exercise testing (test de ejercicio cardiopulmonar).

3.- Pruebas de ejercicio

En la actualidad, la importancia de los tests de ejercicio y su papel como predictores de complicaciones postoperatorias en candidatos a resección pulmonar es incuestionable, ya que constituyen una excelente forma de someter a todo el sistema cardiopulmonar y a los sistemas de transporte de oxígeno a un estrés equivalente al que van a sufrir tras la cirugía. Durante el ejercicio, los pulmones experimentan un incremento su ventilación, absorción de oxígeno, producción de CO₂ y flujo sanguíneo, al igual que en el postoperatorio inmediato. La teoría es que si un paciente no es capaz de desempeñar adecuadamente un determinado ejercicio, responderá de la misma manera a los cambios postquirúrgicos. De hecho, en un reciente metaanálisis publicado por Benzo *et al*⁶⁰⁷, se demostró que la capacidad de ejercicio preoperatoria (expresada como VO_{2peak} o VO_{2pico}) era inferior en los pacientes que desarrollaron complicaciones postoperatorias. Además, según Bollinger *et al*⁵⁴, el resultado de estos tests es mejor predictor que las PFR de la capacidad de ejercicio que le va a quedar al paciente a largo plazo.

De manera, en el nuevo algoritmo europeo se han sustituido las tradicionales estimaciones de FEV_{1ppo} y DLCO_{ppo} por pruebas de esfuerzo (en laboratorio y/o campo) como primer paso a seguir cuando se detecta un paciente con PFR alteradas (FEV₁ o DLCO inferiores al 80% del teórico)^{259,539,540}. La estimación del VO_{2picoppo}, ya sea en valor absoluto o porcentual sobre el teórico, es una variable que aparece en niveles mucho más tardíos en los algoritmos de las guías de valoración de riesgos americanas.

En aquellos casos en los que los valores de VO_{2pico} superen los 20 ml/kg/min o presenten valores porcentuales de VO_{2pico} >75% sobre su teórico, se pueden realizar resecciones mayores con seguridad. Este punto de corte está reconocido como seguro en ambos grupos de trabajo, aunque las guías americanas rebajan el corte de seguridad de VO_{2pico} hasta 15 ml/kg/min, siempre y cuando se hayan estimado previamente los valores porcentuales de FEV_{1ppo} y DLCO_{ppo}, y se encuentren por encima del 30% del teórico. Pero si son <30% del teórico se considera inútil realizar los test de esfuerzo ya que es claro el altísimo riesgo de complicaciones. Del mismo modo si los porcentajes de FEV_{1ppo} y/o DLCO_{ppo} fueran >40% del teórico se considera innecesario realizar los

INTRODUCCIÓN

tests de esfuerzo para resecciones pulmonares mayores, al considerar este punto de corte como seguro.

Ahora bien, los pacientes con valores de $VO_{2\text{pico}}$ entre 10-20 ml/kg/min o entre 35 y 75% sobre su teórico, requieren de estimación de los porcentajes de FEV₁ppo y/o DLCOppo según las guías europeas. Si ambos son >30% se puede indicar la cirugía. En caso contrario, si uno de ellos o ambos es <30% se recomienda la estimación del valor porcentual de $VO_{2\text{pico}}\text{ppo}$. En los casos en los que el valor porcentual de $VO_{2\text{pico}}\text{ppo}$ fuera <35% o el valor estimado de $VO_{2\text{pico}}\text{ppo}$ <10 ml/kg/min se aconseja desestimar la realización de una lobectomía o neumonectomía.

Los tests de ejercicio de alta tecnología o de laboratorio (CPET) se realizan habitualmente con un cicloergómetro o un tapiz rodante en un ambiente controlado, reproducible y seguro. Para una adecuada valoración preoperatoria debemos saber que para la realización de una neumonectomía se requieren unos valores de $VO_{2\text{pico}}$ >75% del predicho o > 20 ml/kg/min, y que no existe aún suficiente evidencia científica para establecer un punto de corte para la realización de lobectomías. Asimismo, un $VO_{2\text{pico}}$ <35% o <10 ml/kg/min denotan un elevado riesgo de complicaciones postoperatorias en cualquier tipo de resección, por lo que se recomienda optar por otro tipos de tratamientos no quirúrgicos.

Tanto en la guía del ACCP como en la de ERS/ESTS, se permite el empleo de test de ejercicio de campo como alternativa a las pruebas de ejercicio en laboratorio para estimar el VO_2 en aquellos centros en los que no se disponga de laboratorio de función pulmonar o con intención de ahorrar recursos.

Dentro de las pruebas de baja tecnología más utilizadas están el *6-min walking test* o prueba de la marcha de 6 minutos (6MWT), el *shuttle walk test* (SWT) o test del tapiz rodante y el *stair climbing* o de escalada.

Las guías actuales afirman que el 6MWT no debería ser utilizado para la selección de pacientes ya que, como ya hemos comentado, no existen datos concluyentes en la bibliografía que relacionen sus resultados con la evolución postoperatoria de las resecciones pulmonares^{533, 546, 547, 613}.

INTRODUCCIÓN

El *shuttle walk test* es fácilmente reproducible y bien correlacionado con el $VO_{2\text{pico}}$: 25 tramos en el test se corresponden con un $VO_{2\text{pico}}$ de 10 ml/kg/min. Pero Win *et al* demostraron que este test tendía a infraestimar la capacidad de ejercicio, y no debería utilizarse como base para denegar a un paciente una resección pulmonar. Asimismo, objetivaron que todos los pacientes que habían conseguido andar más de 400 metros en este test tenían un VO_2 superior a 15 ml/kg/min.

El *symptom-limited stair climbing test* es un buen predictor de morbimortalidad postoperatoria, y la ERS/ESTS recomienda que sea la primera elección para discernir entre los pacientes que pueden someterse a una resección segura (aquellos que hayan podido ascender un tramo de más de 22 metros) o aquellos que precisan tests más sofisticados. Según la ACCP, la incapacidad para subir 25 escalones en 2 test de subir escaleras o menos de un tramo de escalera, se asocia con un riesgo muy elevado de complicaciones y muerte postoperatoria. En estos casos, se desaconseja la intervención y, en todo caso, se podrían considerar resecciones conservadoras sin capacidad curativa.

El interés creciente que han suscitado las pruebas de ejercicio y su fiabilidad como marcadores de pacientes con riesgo incrementado han sido la base para el nacimiento de nuevas líneas de trabajo en la valoración preoperatoria. Algunos parámetros simples y económicos, como la medición de la actividad física diaria mediante podómetros, se están abriendo camino como predictores de la evolución postoperatoria. Según Manini *et al*⁶⁷¹, un elevado gasto de energía durante la vida diaria está relacionado con una menor mortalidad postoperatoria.

1.2.D.c. Valoración de la calidad de vida

Aunque el tratamiento quirúrgico siga siendo la mejor opción para el CPNM en estadios localizados, numerosos autores ya se han planteado cuál es el precio que un paciente tiene que pagar tras una resección pulmonar mayor^{232,672-674}. Para muchos pacientes el riesgo de que su calidad de vida empeore tras la intervención supone un peso importante para tomar la decisión de ser intervenidos. Algunos de ellos están dispuestos a aceptar el riesgo de que aparezcan complicaciones cardiopulmonares en el postoperatorio inmediato, pero no están preparados para aceptar una debilidad funcional

INTRODUCCIÓN

significativa para el resto de su vida^{672,675}. Probablemente de la estimación de la calidad de vida que va a tener el paciente tras la intervención sea un factor importante a considerar de cara a decantarse por determinados procedimientos quirúrgicos⁴⁶², y cuando hablemos de ‘operabilidad’ de un enfermo también se sopesa en qué condiciones va a disfrutar del aumento de supervivencia que la cirugía le ofrece. Es erróneo asumir, sobre la base de nuestra experiencia, lo que a otra persona le merece la pena⁶⁷⁴, el paciente debe recibir información de cómo la cirugía puede cambiar su vida⁶⁷⁵.

Numerosos son los estudios que han mostrado que tras una lobectomía hay una desproporcionada pérdida funcional inicial, especialmente el primer mes, que se recupera progresivamente a lo largo de los siguientes meses. La función residual (FEV₁, DLCO y VO_{2pico}) puede llegar al 90-95% de la preoperatoria en unos 3-6 meses tras la intervención^{672,675-678}, y objetivarse así una mejoría en la calidad de vida percibida. Es posible que esto ocurra porque desaparezca el dolor torácico o porque la función pulmonar y la capacidad de esfuerzo se recuperan¹⁵⁴, pero también es cierto que los pacientes con peor situación funcional no superan dicho período⁶⁷⁵. Por el contrario, tras una neumonectomía, la pérdida de la función pulmonar y la capacidad de ejercicio es mucho mayor (20-30% de la preoperatoria a los 6 meses), y así permanecerá a lo largo del resto de la vida del paciente^{154,168,562,679-682}.

En general, la tolerancia al ejercicio experimenta una recuperación mayor que las capacidades pulmonares, presumiblemente debido a la acción de otros mecanismos compensadores que se relacionan con el sistema cardiovascular y la capacidad de extracción periférica de oxígeno^{154,168,681}.

La calidad de vida o *quality of live* (QOL)⁶⁸³ es el conjunto de características que definen el bienestar y el funcionalismo de una persona en un momento dado. La QOL puede parecer una variable difícil de cuantificar, ya que tiene una pobre correlación con el FEV₁, la DLCO y los tests de ejercicio, así lo que la valoración de estas variables no puede sustituir a los instrumentos específicos de medida de la calidad de vida⁶⁷². Con la excepción de la DLCO⁶⁷⁵, no se ha encontrado una correlación con ninguna otro valor preoperatorio objetivable^{154,679}. En este sentido, probablemente la disnea o el dolor postoracotomía⁶⁷⁸ juegan un papel más determinante en la percepción subjetiva de la calidad de vida.

INTRODUCCIÓN

La adecuada valoración de la QOL deber realizarse mediante la cumplimentación de cuestionarios que tienen en consideración todas las variables que integran el concepto multifactorial de QOL, ya que se ha visto que en los pacientes operados por CP, la valoración externa de su QOL realizada por un psiquiatra difiere notablemente de la realizada por el paciente⁶⁸⁴.

La mayor parte de los pacientes con CP sufren depresión y unos niveles elevados de tensión y ansiedad en comparación a la población general cuando saben que van a someterse a este tipo de intervención quirúrgica^{672,675-677}. Brunelli *et al*⁶⁷² publicaron en 2007 un estudio en el que comparaban la calidad de vida de la población general con la de 156 pacientes sometidos a resección pulmonar mayor antes, al mes y a los 3 meses de la intervención. Los pacientes con CP resultaron presentar distintos grados de disfunción psíquica y psicosocial: limitaciones preoperatorias por sus problemas físicos, mala percepción de su estado general de salud y de su funcionalidad social, problemas emocionales y alteraciones en las escalas de percepción de la salud mental. La mayoría de estos parámetros permanecían por debajo de los valores obtenidos en la población general a los 3 meses de la intervención.

La estimación de la influencia que un procedimiento quirúrgico tendrá en la QOL debe ir unida a la predicción de la función pulmonar postoperatoria⁶⁸⁵, especialmente en aquellos con una menor esperanza de supervivencia^{199,686}. Este año ha visto la luz el estudio que Pompili *et al*⁶⁷³ realizaron sobre 172 pacientes que se iban a someter a resección pulmonar mayor por CP para estimar qué factores podrían ser predictores de un empeoramiento en la QOL tras la cirugía. En él aprecian que cuanto más satisfactoria es la calidad de vida preoperatoria percibida por el paciente, mejor salud mental y mayor vida social en los 3 meses previos a la intervención, peor es la valoración que hacían su QOL postoperatoria. Por ello es fundamental ofrecer una información adecuada y veraz antes de la intervención, y detectar a aquellos pacientes que se puedan beneficiar de programas de soporte psicológico y emocional.

Al revisar la literatura, se aprecia que los estudios dirigidos a medir la QOL han demostrado que muchos de los tratamientos estimados como buenos y beneficiosos no lo son para estadios avanzados de las enfermedades neoplásicas⁶⁸⁷, pues se estaba alargando la cantidad de vida sin mantener ni mejorar la calidad de vida del paciente. Entraríamos así en el campo de la valoración de la supervivencia ajustada por calidad de

INTRODUCCIÓN

vida, que se mide en QALY (*Quality adjusted life years*). Sabemos que la supervivencia de cada paciente tras un procedimiento concreto es fija (sólo depende del momento en el que lo midamos), y cuando se realiza su cálculo, sólo puede adoptar dos formas: el paciente está vivo o ha fallecido. Sin embargo la QOL de los pacientes es una variable que tiene un valor concreto en cada momento, pero que es inconstante a lo largo del tiempo y, sobre todo, que puede adoptar múltiples estados posibles entre la vida y la muerte: se puede estar mal, regular, bien o muy bien, por ejemplo. La medición de estas características debe abarcar los ámbitos físicos, psicológicos y sociales del individuo y sus resultados deben ser científicamente contrastados. Handy *et al*⁶⁷⁵ realizaron un estudio sobre 131 pacientes con CP sometidos a tratamiento quirúrgico donde se evaluaba la QOL mediante el *QOL Index* y el SF-36 antes de la cirugía y a los 6 meses. Los pacientes referían que su calidad de vida había empeorado tras la resección.

Diversos estudios demuestran que la medición de la QOL no es sólo un instrumento para mejorar la salud del paciente, sino que al ser integrada dentro de las prácticas clínicas, y evaluada prospectivamente, puede convertirse en un factor pronóstico de supervivencia⁶⁸⁸.

En este momento, medir la QOL es un objetivo frecuente de los estudios clínicos dedicados al tratamiento médico del CPNM en estadios avanzados, pero en muy pocas ocasiones se estudia en los pacientes con estadios clínicos localizados cuyo tratamiento recomendado es quirúrgico. En 2009 se presentó un trabajo⁶⁸⁹ realizado sobre 60 pacientes de nuestro hospital sometidos a resección pulmonar mayor por CPNM elegidos aleatoriamente. La estimación de la QOL se realizó mediante un instrumento de medida multifactorial, el SF-36. La apreciación de la QOL postoperatoria obtenida fue 'satisfactoria' (por encima del 80% de lo que el enfermo consideraba ideal), tanto a los 3 meses después de la cirugía como a largo plazo.

La estimación de la función pulmonar exclusivamente es un pobre predictor de la QOL residual que va a tener el paciente. Las guías actuales¹⁰ consideran necesario el uso de instrumentos de medida adecuados de la QOL en todos aquellos pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico o quimioterápico para un CP.

Normalmente medimos los resultados de la cirugía según la supervivencia o el intervalo libre de enfermedad, pero no es lo mismo hablar de un aumento de la

INTRODUCCIÓN

supervivencia con una vida activa y confortable, que de una supervivencia limitada por una disnea invalidante. Posiblemente, mantener una buena QOL en aquellos enfermos con una expectativa de vida limitada en el tiempo sea una buena meta. Sin embargo, de acuerdo con Yoshimura *et al*⁶⁹⁰, no podemos olvidar que la expectativa de la curación del carcinoma puede ser suficiente motivación para que el paciente se sienta satisfecho con la situación postoperatoria que va a presentar, y no considere la posibilidad de recibir otros tratamientos que tendrían una repercusión menor sobre su QOL, es decir, que para obtener un beneficio mayor esté dispuesto a pagar un precio más elevado.

En la actualidad, la QOL puede ser un factor tan importante que determine que un paciente decida no iniciar o no continuar con un tratamiento porque el camino hacia la curación lleve implícito el empeoramiento en su QOL.

1.3 PRUEBAS DE EJERCICIO CARDIOPULMONAR

La *cardiopulmonary exercise testing* (CPET) o prueba de ejercicio cardiopulmonar permite la evaluación simultánea de todos los sistemas del organismo implicados en dar respuesta al incremento en los requerimientos metabólicos de los grupos musculares involucrados en la ejecución de un ejercicio⁶⁹¹.

La demanda energética aumentada que genera la respiración celular de las células musculares en funcionamiento sólo se satisface si existe una perfecta coordinación entre distintos sistemas que hacen llegar el oxígeno desde la atmósfera a la célula, y a su vez se deshacen de los productos del metabolismo bioenergético: los pulmones (intercambio de gases), la caja torácica (fuelle), el corazón (bomba), el sistema vascular (distribución del flujo sanguíneo local), la circulación pulmonar (adecuación de la relación ventilación/perfusión), la hemoglobina (transporte), sustratos y enzimas intracelulares (metabolismo energético), y quimiorreceptores (gases y pH sanguíneo).

Cualquier alteración en este conjunto aumenta notablemente el estrés del organismo, y puede limitar o incluso impedir la realización del ejercicio. Como la respuesta de cada uno de estos componentes del intercambio gaseoso es predecible, y

INTRODUCCIÓN

sus alteraciones pueden ser utilizadas para determinar dónde está la causa de una respuesta anómala.

Las CPET fueron originalmente desarrolladas para probar la aptitud de los deportistas de fondo. El interés que despertaron en el campo de la medicina viene determinado por la conjunción de diversos factores: la aplicabilidad de conceptos de la medicina deportiva en la práctica clínica habitual, el carácter no invasivo, y la posibilidad de acceder a un tipo de información que no se puede obtener con otras pruebas, ya que las CPET simulan mediante el ejercicio un grado de estrés similar al que pueden experimentar el sistema cardiovascular, respiratorio y metabólico en el perioperatorio.

Dentro de las aplicaciones actuales de las CPET destacan:

- filiación de disnea o limitación para el ejercicio
- valoración objetiva de la capacidad de ejercicio y evaluación del grado de discapacidad⁶⁹²
- diseño de programas de rehabilitación que permitan la realización de diferentes grados de ejercicio sin generar un grado de estrés indebido al organismo
- estimación de la severidad del fallo cardíaco (el consumo de O₂ pico o VO₂pico ha demostrado ser el mejor predictor de supervivencia a largo plazo en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica)^{693, 694}
- estimación de supervivencia en pacientes EPOC (el VO₂pico la predice con mayor exactitud que la medida de la FEV₁)^{67,695}
- valoración de la efectividad sobre la capacidad de ejercicio de determinadas medidas terapéuticas: implante de marcapasos, nitroglicerina, óxido nítrico, etc...^{696,697}
- evaluación del riesgo preoperatorio de pacientes que se van a someter a una intervención mayor⁵⁹⁴.

Las CPET pueden aportar una información muy útil en los pacientes con riesgo moderado o alto para la resección pulmonar, y permiten que pacientes que presenten

INTRODUCCIÓN

una importante afectación funcional, pero que conserven un consumo máximo de O₂ superior a 15 ml/kg/min, puedan ser candidatos a resección pulmonar¹¹. La información obtenida en los casos de CP ayudará a modular la cantidad de parénquima a resecar y a determinar estrategias para prevenir complicaciones postquirúrgicas.

1.3.1. FISIOLOGÍA DEL EJERCICIO

1.3.1.A. EL SISTEMA MUSCULOESQUELÉTICO

El sistema musculoesquelético humano consta de dos tipos básicos de fibras musculares: las tipo I y II, que se clasifican en función de sus propiedades contráctiles y bioquímicas⁶⁹⁸.

Las fibras tipo I son pequeñas, rojas y con elevadas concentraciones de mioglobina y enzimas mitocondriales. Son también llamadas “lentas” porque necesitan un tiempo relativamente largo para desarrollar su máxima tensión (80 milisegundos, en comparación a los 30 milisegundos que precisa una fibra tipo II), debido a la baja actividad en la miofibrilla de la enzima miosina-ATPasa para generar terminales fosfato de alta energía (P-), y de la troponina para favorecer la lenta entrada del calcio al retículo sarcoplásmico. No obstante, son estas mismas características las que la convierten a su vez en una fibra con elevada resistencia a la fatiga ante un ejercicio mantenido en el tiempo.

Las fibras tipo II son las también llamadas “rápidas”, y se subdividen en dos grupos atendiendo a su potencial fuente de energía: las IIa son fibras de tamaño intermedio, rojas y con elevadas concentraciones de mioglobina y enzimas mitocondriales, que les confieren gran poder oxidativo. Las fibras tipo IIb son de mayor tamaño, blancas y con bajos niveles de mioglobina y enzimas mitocondriales, por lo que tienen más poder glicolítico que oxidativo para generar la energía que precisan. Ambos tipos de fibras, I y II, parecen tener niveles similares de glucógeno como sustrato de almacenamiento energético, pero las tipo I generan más tensión muscular por cada unidad de sustrato que consumen.

INTRODUCCIÓN

La distribución de los distintos tipos de fibras musculares esqueléticas en el organismo se determina por la genética y por la influencia de las motoneuronas aferentes que los inervan, y varía entre individuos y de músculo a músculo, de acuerdo a la función que la naturaleza espera que vaya a desempeñar de manera habitual.

En un sujeto sano, la falta de actividad física da lugar a una menor capacidad y rapidez de la respuesta del sistema de transporte de O₂ ante el ejercicio físico, y a una disminución en la capacidad oxidativa mitocondrial. Por el contrario, el entrenamiento físico controlado mejora la rentabilidad de los sistemas de transporte de O₂, modifica las concentraciones enzimáticas preexistentes en las mitocondrias de las fibras musculares y el patrón de distribución de los distintos tipos de fibras en el organismo.

Se sabe que las fibras rápidas de los atletas fuertemente entrenados contienen elevadas concentraciones de enzimas oxidativas mitocondriales, y que las fibras lentas de sujetos sedentarios presentan niveles disminuidos. De la misma manera, un corredor de fondo de élite presenta una composición típica con un elevado porcentaje de fibras lentas en sus músculos (más del 90%) en comparación a sujetos no entrenados (30%) o *sprinters* profesionales (20-30%). De la misma manera, tras elevados períodos de inactividad, como ocurre en los enfermos crónicos, se produce un aumento en el porcentaje de fibras tipo I en el sistema musculoesquelético.

El patrón que determina la activación de los distintos tipos de fibras musculares depende del tipo de ejercicio. Para un ejercicio de baja intensidad, se reclutan predominantemente fibras tipo I, y en ejercicios de alta intensidad (al 70-80% del potencial aeróbico máximo del individuo) se activan prioritariamente células rápidas tipo II.

1.3.1.B. SISTEMAS DE OBTENCIÓN DE ENERGÍA

El músculo esquelético es una máquina que funciona con la energía que obtiene de los sustratos procedentes de los alimentos ingeridos, y de las reservas hidrocarbonatadas y lipídicas del organismo⁶⁹⁸. Aunque las proteínas son una fuente de

INTRODUCCIÓN

energía viable, sólo se utilizan como tal en condiciones de inanición o estados de malnutrición asociados a enfermedades crónicas.

Se estima que el músculo esquelético humano contiene 15-18 grs de glucosa por kg de peso almacenados en forma de glucógeno. Aunque durante el ejercicio, el músculo consume gran parte de los 5-6 grs de glucosa que hay disponibles en sangre habitualmente, los niveles no suelen caer (excepto en ejercicios muy prolongados), ya que inmediatamente se activa la glucogenolisis de las reservas hepáticas (50-90 grs), y porque existe una continua glucogenogénesis a partir de precursores como el piruvato, lactato, glicerol y alanina.

Cuando el ejercicio que se realiza es intenso y prolongado, los niveles circulantes de catecolaminas y glucagón aumentan para mantener la glucemia sanguínea mientras existan reservas de glucógeno muscular y hepático. Cuando el glucógeno muscular se empieza a agotar el sujeto tiene la percepción de estar exhausto, y precisa de un aporte externo de glucosa para poder continuar desarrollando el ejercicio.

En el músculo esquelético humano existen unos 20 grs de triglicéridos por kg de peso a modo de reserva lipídica, aunque la duración del ejercicio y el grado de depleción de glucógeno, pueden conducir al uso también de depósitos extramusculares.

En sujetos entrenados, existe una mayor utilización de los ácidos grasos como sustrato de energía, incluso en ejercicio submáximo. Este mecanismo les permite conservar los depósitos de glucógeno intactos más tiempo y poder desarrollar más tiempo de trabajo antes de sentirse exhaustos.

Estos sustratos energéticos no se usan directamente en la contracción muscular. Los intermediarios metabólicos de los hidratos de carbono y los ácidos grasos se oxidan en la mitocondria para generar un almacén energético en forma de terminales fosfato de alta energía del adenosin trifosfato (ATP). Su escisión mediante hidrólisis en condiciones fisiológicas provoca la liberación energética estimada en 12-14 Kcal/mol, que es utilizada para la asociación de la actina y la miosina, fenómeno que se traduce macroscópicamente en el acortamiento de las fibras y el aumento de la tensión muscular.

INTRODUCCIÓN

El catabolismo de los hidratos de carbono y de los ácidos grasos produce CO₂, que tras diversos procesos bioquímicos en el interior mitocondrial para los que se precisa O₂, se asocia con hidrogeniones (H⁺), y se establece una cadena de transporte de protones y electrones a través de la membrana de la mitocondria que termina con la resintetización de moléculas de ATP.

El funcionamiento de este sistema supone un aumento en el consumo celular de O₂ (que deberá llegar desde la atmósfera hasta la mitocondria muscular), y una mayor producción de CO₂ (que deberá ser extraído de las células musculares por el sistema cardiovascular y excretado al exterior por los pulmones).

El consumo de oxígeno por los pulmones (VO₂) durante el ejercicio está inextricablemente asociado al aumento en la utilización de radicales P- de alta energía para crear fosfocreatina (PCr), y a la resintetización posterior de más moléculas de ATP. A medida que aumenta la carga de trabajo, se produce un descenso en la concentración de PCr, y un lento aumento en el VO₂. En ejercicios de intensidad moderada-intensa, donde se da el máximo consumo de PCr, las reservas de O₂ son suficientes para suplir el consumo de O₂ celular que se produce, pero en ejercicios muy intensos, las fuentes de O₂ se agotan, y se debe producir energía en condiciones anaeróbicas, con la consecuente generación de ácido láctico.

1.3.1.C. ADAPTACIONES FISIOLÓGICAS AL EJERCICIO

El organismo tiene un claro límite máximo para la utilización del O₂ durante el ejercicio, ya sea debido al entrenamiento previo o a un estado patológico. Este límite se determina por tres factores: el gasto cardíaco máximo capaz de desarrollar y la proporción del mismo destinada a la musculatura activa, el contenido arterial de O₂, y la habilidad de la célula muscular para extraer el O₂⁶⁹⁸.

a.- *A nivel cardiocirculatorio:*

Durante el ejercicio existe un mayor requerimiento de O₂ por parte de los músculos que están en funcionamiento. El aporte óptimo de O₂ a estos músculos depende de cinco factores: el gasto cardíaco, la redistribución de la perfusión a aquellos

INTRODUCCIÓN

tejidos que más O₂ necesitan, la PO₂ en el capilar muscular, la concentración de Hb y la afinidad de la misma por el O₂.

Las variaciones en la presión arterial (Part) son fundamentales para adaptar al organismo de manera inmediata al ejercicio, por lo que una Part excesivamente alta en reposo puede reducir seriamente el grado de tolerancia al ejercicio del individuo.

La transición del reposo al ejercicio produce una vasodilatación muscular brusca, que es responsable de que durante unos segundos la Part descienda. Inmediatamente después se produce un aumento paulatino de la Part, que llega al máximo durante el primer minuto. Si la intensidad del trabajo se mantiene constante, la Part seguirá un curso de descenso progresivo. Al cesar el ejercicio, la Part disminuye bruscamente, y llega a un valor mínimo en 5-10 segundos, para recuperarse posteriormente gracias a fenómenos de vasoconstricción refleja⁶⁹⁹.

El gasto cardíaco aumenta desde el comienzo del ejercicio a expensas del aumento la frecuencia cardíaca (FC), el inotropismo y el volumen sistólico (VS) (con la sangre procedente de la expresión del lecho venoso muscular y a la disminución en la presión intratorácica gracias a los cambios en la profundidad ventilatoria). El GC, que es en reposo de aproximadamente 5 litros, puede cuadruplicarse en el ejercicio.

La aceleración del ritmo cardíaco comienza justo antes de la puesta en marcha del ejercicio y continúa con una elevación gradual hasta el nivel máximo o frecuencia cardíaca máxima (FCM), que puede aparecer entre el 4º-5º minuto. La magnitud de este aumento depende del grado de entrenamiento del sujeto, la intensidad del trabajo realizado, la edad y la talla. En un adulto joven puede llegar a aumentar en un 100%, pero en un deportista o un anciano el aumento es mucho menor.

La FCM representa un parámetro muy útil por razones de seguridad, ya que aplicando una sencilla fórmula ($FCM = 220 - \text{edad en años}$), se puede conocer la frecuencia máxima que puede alcanzar un paciente durante una CPET. No obstante, la influencia del tratamiento farmacológico (p.ej. betabloqueantes) limitan la utilidad de este dato en algunos pacientes⁶⁹⁹.

INTRODUCCIÓN

A medida que continúa el ejercicio, la FC sigue aumentando (de manera paralela al VO_2), pero el VS se mantiene constante. El aumento del gasto cardíaco es proporcionalmente menor al del VO_2 , y por ello la extracción del O_2 en los capilares musculares debe aumentar. El funcionamiento correcto de todos estos elementos puede lograr que se capte hasta el 75-85% del O_2 que llega a un músculo que está funcionando a pleno rendimiento.

El mayor aporte de sangre que se produce a los tejidos debe ser adecuadamente distribuido por el sistema vascular periférico, que priorizará la perfusión de los grupos musculares activos sobre la del riñón, el hígado o el tracto gastrointestinal. El mecanismo por el cual se produce este reparto se cimienta en los cambios del sistema nervioso autónomo y el control humoral local (aumento de hidrogeniones, potasio, PCO_2 , osmolaridad, temperatura, adenosina, óxido nítrico y PO_2). Esta redistribución logra que los 800 ml de sangre que recibe en reposo el sistema músculo-esquelético del total del GC, pase a poder obtener hasta 16 litros.

El lecho vascular pulmonar también se dilata al empezar el ejercicio para facilitar la eyección ventricular derecha, y acoger el volumen sanguíneo extra que recibe, responsable del aumento de la presión en la arteria pulmonar que se objetiva durante el ejercicio.

El tiempo requerido para la normalización de la FC después del ejercicio depende de la intensidad del trabajo, de su duración y de la condición física del sujeto.

b.- A nivel ventilatorio:

El VO_2 para el varón adulto joven en reposo es de 250 ml/min, pero durante el ejercicio máximo este valor puede llegar a los 3600 ml/min en sujetos no entrenados. En un individuo sano, el VO_2 y la ventilación pulmonar total deberían poder multiplicarse hasta por 20 en el desarrollo de ejercicio de máxima intensidad.

En personas sanas que realizan ejercicio intenso, la frecuencia respiratoria (FR) puede llegar a alcanzar las 35-45 respiraciones por minuto, y el VC hasta los 2 litros. La capacidad respiratoria máxima es cerca del 50% de la ventilación pulmonar real durante

INTRODUCCIÓN

el ejercicio máximo, lo que brinda un elemento de seguridad en caso de anomalías en el sistema respiratorio.

La DLCO se triplica durante el ejercicio, y pasa de 23 ml/min hasta 64 ml/min, principalmente porque el flujo sanguíneo a través de algunos capilares pulmonares es muy lento, incluso nulo durante el estado de reposo, mientras que en el ejercicio intenso el incremento del flujo sanguíneo en los pulmones hacen que todos los capilares se encuentren perfundidos al máximo, lo que brinda mayor superficie de difusión para O₂ y CO₂⁶⁹⁹.

Los cambios en el intercambio de gases que acontecen durante el ejercicio se dan en 3 fases bien diferenciadas en el tiempo⁶⁹⁸:

Fase I: se produce un inmediato aumento en el intercambio gaseoso al comienzo del ejercicio que se prolonga durante aproximadamente 15 segundos, consecuencia de la abrupta llegada de sangre al lecho pulmonar. Esta sangre tiene aún las mismas características que en reposo, ya que las células musculares aún no han modificado su metabolismo.

Fase II: desde los 15 segundos al tercer minuto se produce el período de mayor incremento en la respiración celular. Si el ejercicio se desarrolla por debajo del umbral anaeróbico, a los 3 minutos se alcanzará el estado de equilibrio para el VO₂ en un adulto sano. Si el individuo se está ejercitando en condiciones de anaerobiosis, el estado de equilibrio del VO₂ se retrasa o no se llega a alcanzar porque el sujeto se fatiga.

Fase III: refleja el comienzo del estado de equilibrio del VO₂ si se trabaja por debajo del umbral anaeróbico, y si se está ejercitando por encima del mismo, el grado de aumento del VO₂ se correlaciona con la magnitud en que aumenta el ácido láctico.

Cuando un individuo sano se ejercita por debajo del umbral anaeróbico, PCO₂ y pH se mantienen en rangos similares a los basales. Pero esa isocapnia peligra cuando se ponen en marcha el metabolismo anaerobio, por eso la acidosis metabólica estimula la ventilación para que se elimine más CO₂ y se frene la caída en el pH.

La ventilación constituye uno más de los mecanismos de control del pH durante el ejercicio, gracias a su eficacia eliminando el CO₂ al ambiente. Si la ventilación no

INTRODUCCIÓN

aumenta adecuadamente, el CO₂ se acumula y se produce acidosis respiratoria. Una hiperventilación desproporcionada a los niveles de CO₂ abocaría al sujeto a la alcalosis respiratoria, que dificultaría la función celular y la disociación de la Hb. No obstante, no es infrecuente apreciar un cierto grado de alcalosis respiratoria en sujetos normales en las fases iniciales del ejercicio, en las que aún no hay exceso de producción de CO₂, pero ya ha aumentado la ventilación por minuto como respuesta refleja del córtex cerebral a la ansiedad de la primera fase del ejercicio.

El centro respiratorio lo constityen colecciones de neuronas que descargan rítmicamente para estimular las motoneuronas de los músculos respiratorios. La existencia de lesiones del sistema nervioso central, síndromes de hipoventilación primaria o depresión central respiratoria asociada a la hipoxia por patología pulmonar pueden hacer que el marcapasos respiratorio pase a depender de los quimiorreceptores periféricos. Los pacientes con alteraciones respiratorias o de los quimiorreceptores o que respiran contra una resistencia pueden desarrollar una acidosis respiratoria significativa.

No existe todavía un consenso general sobre los reflejos que condicionan la ventilación durante el ejercicio. La observación de que el pH arterial, la PCO₂ y la PO₂ se mantienen estables durante ejercicios moderados-intensos ha dificultado la comprensión del entramado de mecanismos que reconocen un estímulo y producen un efecto compensatorio reflejo. El interés por encontrar quimiorreceptores en localizaciones donde el estímulo potencial puede estar disponible (lecho vascular pulmonar, mecanorreceptores de las extremidades ejercitadas, etc) han fracasado, y los únicos quimiorreceptores que han demostrado un papel fundamental en la hiperpnea del ejercicio han sido los de los cuerpos carotídeos, especialmente cuando se trabaja por encima del umbral anaeróbico. Los sujetos que carecen de quimiorreceptores en los cuerpos carotídeos son incapaces de incrementar su ventilación en respuesta a la hipoxia, ni disminuirla transitoriamente ante la hiperoxia, ni pueden compensar la acidosis metabólica producida durante el ejercicio.

Las alteraciones acontecidas en el pH durante un ejercicio moderado se recuperan rápidamente ya que se solventan con un mayor lavado ventilatorio del CO₂, pero si el ejercicio ha sido muy intenso, este proceso es mucho más lento ya que se

INTRODUCCIÓN

relaciona con la regeneración del bicarbonato y el catabolismo del lactato. En esta situación, la homeostasis del pH, y no el CO₂, constituye el determinante más importante de la ventilación durante la recuperación tras un esfuerzo. Lo mismo ocurre con el débito de O₂: cuando el VO₂ alcanza su estado de equilibrio durante el ejercicio, el débito de O₂ no se aumenta ya más, aunque el ejercicio se prolongue en el tiempo, y se recuperará en los 5 minutos siguientes al cese de la actividad. Pero si el trabajo se ha desarrollado por encima del umbral anaeróbico, el débito de O₂ se relaciona directamente con el lactato producido, crece de manera continua mientras avanza el ejercicio, y puede ser tan elevado que precise de más de una hora para recuperarse⁶⁹⁸.

c.- A nivel metabólico:

El ser humano tiene un metabolismo esencialmente aeróbico, es decir, que la energía necesaria para el desarrollo de una actividad física sostenible durante un cierto período de tiempo se obtiene a través de la respiración mitocondrial. Durante la misma, el consumo de O₂ necesario para la oxidación de diferentes sustratos metabólicos da lugar a síntesis de moléculas de alto contenido energético (ATP y PCr), que se utilizan para el desarrollo de la contracción muscular y el mantenimiento de la actividad metabólica celular durante el ejercicio¹⁹⁹.

El grado de regeneración de estos fosfatos utilizados para generar energía es proporcional al consumo de O₂ por parte de la célula, y se relaciona a su vez con la carga de ejercicio realizado. Cuando comienza el ejercicio, se liberan rápidamente los fosfatos de alta energía que formaban parte del ATP preexistentes en la célula muscular para garantizar la contracción de manera inmediata. El ADP resultante se refosforila rápidamente, para que la cantidad de ATP disponible se mantenga estable, y así será hasta que se las concentraciones de ATP acaben claudicando, y el individuo alcance así a su máxima capacidad de ejercicio.

Durante el ejercicio intenso y en situaciones vitales críticas, el organismo puede producir energía de manera transitoria y menos eficiente, a través de dos fuentes anaeróbicas de ATP: la hidrólisis intramuscular de la fosfocreatina y la glucólisis anaeróbica, que constituye la fuente más notable de producción de ácido láctico⁶⁹⁸.

INTRODUCCIÓN

Durante el ejercicio submáximo, los componentes del transporte de O₂ cubren de manera adecuada los requerimientos impuestos por la intensidad del metabolismo celular, ya que aún no se ha alcanzado la capacidad oxidativa mitocondrial máxima. En estas condiciones, los síntomas de disnea o fatiga muscular son tolerables, y el ejercicio puede sostenerse de forma adecuada durante un tiempo relativamente largo en condiciones de estado estacionario o *steady state*¹⁹⁹.

Pero cuando el ejercicio se prolonga o es muy intenso, los requerimientos de O₂ por parte de los músculos activos pueden generar un desequilibrio entre el aporte y la demanda de O₂, y la PO₂ capilar desciende hasta el más bajo valor compatible con la difusión. Esto se refleja en unos niveles mínimos de PO₂ al final del capilar y un aumento en la producción de ácido láctico. Aunque una mitocondria aislada en laboratorio es capaz de respirar y refosforilar ADP a ATP con una PO₂ de 1 mmHg, la PO₂ arterial óptima para que funcione en condiciones aeróbicas en el organismo se ha estimado en 15-20 mm Hg, es lo que se conoce como “PO₂ capilar crítica”. Para tener esta PO₂ al final del capilar muscular se requiere un gasto cardíaco de al menos 6 litros para que el músculo consuma 1l/min (asumiendo que el sujeto tiene Hb de 15 g/dl y la PO₂ alveolar es adecuada para saturar la oxihemoglobina al menos al 95% de su capacidad)⁶⁹⁸.

No obstante, cuando llega menos O₂ del necesario o el músculo requiere la extracción de grandes cantidades de O₂ del capilar arterial para su funcionamiento, la PO₂ en el capilar arterial desciende por debajo de ese valor crítico antes de alcanzar la parte venosa del capilar. En ese momento, las células musculares se ven obligadas a recurrir al metabolismo anaerobio para generar energía (es su “umbral anaeróbico o *anaerobic threshold*”). Este fenómeno se corresponde prácticamente en el tiempo con un aumento del ácido láctico y el CO₂ en sangre (suma del CO₂ producido en el metabolismo celular y el que se genera cuando el bicarbonato tampona el láctico), junto con un descenso del bicarbonato. El VO₂ que ha hecho que se alcance la PO₂ crítica y ha obligado a que ejercicio se desarrolle a expensas de metabolismo aerobico y anaeróbico simultáneamente se conoce como “umbral láctico” o *lactic threshold (LT)*⁶⁹⁸.

INTRODUCCIÓN

Se considera que el LT delimita la transición entre un ejercicio de tipo moderado a uno intenso, así como la posibilidad del individuo de mantener esa carga de trabajo en el tiempo¹⁹⁹.

En pruebas experimentales con cicloergómetro en adultos sanos en los que se analizan los gases sanguíneos mediante muestreos seriados de sangre en la vena femoral (considerada un fiel reflejo de lo que ocurre justo al final del capilar arterial), se puede apreciar como los niveles más elevados de PO₂ venosos se detectan al comienzo del ejercicio, sufren un descenso progresivo a medida que el ejercicio avanza, y alcanzan sus valores más bajos justo antes de que comiencen a elevarse los niveles de ácido láctico sanguíneos⁶⁹⁸.

El umbral láctico es bastante específico del ejercicio realizado, y refleja fielmente la magnitud de la masa muscular que está en funcionamiento. Para un mismo sujeto, es apreciablemente menor para el ejercicio de brazos que para el de piernas, y por la misma razón, es mayor para el trabajo en tapiz rodante que en cicloergómetro¹⁹⁹.

Según los estudios realizados en cicloergómetro, existen tres patrones diferentes de producción de ácido láctico ante un ejercicio: los sujetos con una vida activa, los sedentarios y los cardiopatas. Todos ellos parten de niveles basales similares, pero ante el ejercicio, pero el VO₂ al que el láctico empieza a elevarse es muy distinto. En un sujeto normal habitualmente alcanza elevados niveles de VO₂ antes de que el ácido láctico comience a aumentar (aproximadamente cuando ha incrementado su tasa metabólica por 10). En el caso de los pacientes sedentarios, es suficiente con cuadruplicar su tasa metabólica (el equivalente al VO₂ que precisa un adulto para caminar a paso normal) para apreciar un aumento en los niveles de láctico. Y en un paciente cardiopata, duplicar su tasa metabólica ya genera excesivos niveles de acidosis láctica. Se considera que el VO₂ al que el láctico empieza a aumentar en un sujeto normal se corresponde al 50-60% de su VO_{2max}, y este porcentaje es tanto más alto cuanto más entrenado esté el sujeto⁶⁹⁸.

La acidez producida por el aumento de láctico durante el ejercicio se tampona con el bicarbonato intracelular, y como consecuencia de ello se produce un aumento en el CO₂ al final del capilar. Se estima que por cada mmol de ácido láctico tamponado se producen 22.3 ml de CO₂. En los ejercicios muy intensos, el láctico empieza a elevarse

INTRODUCCIÓN

a los 40 segundos y el bicarbonato desciende en sangre a partir de los 50 segundos, cuando el láctico ha aumentado 0,5-1 mmol/l sobre su valor basal. No obstante, en sujetos sanos sometidos a estudio, se ha podido objetivar la existencia de un pH alcalótico en la sangre venosa femoral durante estos primeros momentos de ejercicio, en vez de la acidosis esperada. Este fenómeno de enmascaramiento se explica por la salida de grandes cantidades de potasio intracelular de las fibras musculares que están en funcionamiento.

Todos estos fenómenos para equilibrar el pH sanguíneo resultan en una serie de cambios en los gases espirados que son predecibles y medibles⁶⁹⁸.

El umbral láctico se puede estimar mediante medidas directas e indirectas. La estimación directa del LT mediante la determinación de los niveles de ácido láctico en sangre en relación con el VO₂ puede no ser muy precisa, ya que lograr que la toma de la muestra gasométrica se realice en el momento exacto en que se produce el punto de inflexión a partir del que aumenta del lactato durante el ejercicio es difícil. Por ello, actualmente las mediciones indirectas o no invasivas del LT son las que más relevancia han adquirido en la práctica habitual.

En las CPET efectuadas en el ámbito clínico, la estimación del umbral láctico se realiza mediante el estudio del perfil de respuesta al ejercicio submáximo de un conjunto de variables ventilatorias y de intercambio de gases. En las CPET de carga incremental cada 3-4 minutos, la hiperventilación compensatoria que el organismo genera ante la presencia de acidosis metabólica coincide en el tiempo con el incremento brusco del ácido láctico en sangre, y la disminución del bicarbonato estándar y el exceso de bases. Esta estimación indirecta del LT es lo que se conoce como el “método del equivalente ventilatorio”. No obstante, presenta dos limitaciones: la amortiguación de este fenómeno hiperventilatorio cuando los aumentos de carga son demasiado rápidos (cada menos de 2 minutos), y la incapacidad de aquellos pacientes con baja sensibilidad de los receptores periféricos o resistencia pulmonar elevada para desarrollar esta compensación refleja.

Para subsanar este inconveniente se desarrolló el método de pendiente de VO₂ o “método *V-slope*”. En este caso el LT se identifica a través de la relación entre VCO₂ y

INTRODUCCIÓN

VO₂. El LT se sitúa en la intersección entre la recta que describe los cambios del VCO₂ en relación al VO₂ en la fase final del ejercicio⁶⁹⁸.

En la práctica, se desaconseja el uso indiscriminado de este método o de cambios en la VE para establecer el umbral láctico, sin el adecuado soporte gasométrico de que el punto identificado como LT se corresponde efectivamente a la aparición de una acidosis metabólica¹⁹⁹.

d.- A nivel del consumo de O₂:

La eficiencia del ser humano al realizar un ejercicio es relativamente fija. El VO₂ durante un ejercicio parece estar determinado genéticamente. Posiblemente esta sea la causa de que determinados deportistas triunfen en determinadas áreas, y no en otras. Sólo destacarán en aquellos deportes cuyo perfil de demanda de O₂ se adapte mejor a las características metabólicas de tiene ese individuo. Después sólo queda llevar al límite las capacidades individuales mediante entrenamiento dirigido para potenciar ese perfil, y podrá aumentar su consumo máximo (VO_{2max}) hasta en un 10%.

En el VO₂ que presenta un individuo durante el ejercicio influyen factores como la edad, el sexo, el peso, el nivel de entrenamiento y el tipo de ejercicio que se realice para su determinación.

El VO₂ presenta su valor más alto a los 10-15 años y desciende con la edad. Las mujeres tienen un menor VO₂ que los varones. Según los estudios de Astrand *et al*⁷⁰⁰, y tras ajustar el peso y el grado de actividad, el VO₂ de una mujer equivale al 77% del de un varón. Drinkwater *et al*⁷⁰¹ demostraron que el descenso del VO₂ achacable a la edad era menor en individuos que tenían una actividad física regular en comparación a sujetos sedentarios.

Parece lógico pensar que cuanta mayor sea la embergadura de un individuo, mayor será la cantidad de O₂ necesaria para su movilización durante el ejercicio, por ello es esperable que un paciente con sobrepeso pueda tener un mayor VO₂. Se estima que los pacientes obesos ejercitados en cicloergómetro presentan un aumento de su VO₂ de hasta 5,8 ml/min/kg de peso por encima del peso ideal⁷⁰², reflejo del aumento en el

INTRODUCCIÓN

trabajo que es preciso para mover sus piernas, y este efecto es aún más evidente en la cinta de andar ya que deben movilizar todo el cuerpo.

El tipo de ejercicio es también un determinante importante de la estimación del VO₂ que se obtiene en una CPET, ya que éste depende de la cantidad de músculos que se ponen en funcionamiento. La ejercitación de los miembros superiores arrojará un VO₂ un 30% menor al que se obtendría con el pedaleo. A su vez, el trabajo en cicloergómetro genera un VO₂ que equivale al 89-95% del que se obtendría con la deambulación en un tapiz rodante.

Para comprender mejor la evolución de los datos sobre VO₂ que se valoran en las CPET, se ha dividido el esfuerzo físico en 4 fases⁶⁹⁹:

1. Fase de entrada: es el estado funcional que se produce cuando el individuo pasa del reposo a la actividad. Durante los primeros minutos del ejercicio la carga parece agotadora, corresponde al conocido como “punto muerto”. Puede experimentarse disnea, pero la dificultad inicial cede. La causa de esta fatiga al iniciar el ejercicio, se debe al acúmulo de metabolitos en unos grupos musculares activados que todavía no reciben un adecuado aporte de O₂ acorde con una nueva situación metabólica aumentada. Esta situación de aparente caos mejora cuando empiezan a ser efectivos los mecanismos compensadores del ejercicio que el organismo ha puesto en marcha, y comienza la fase de estabilización o estado estable con la llegada de lo que se conoce como “segundo aliento”.

2. Fase de estabilización: tras unos minutos de desarrollo de ejercicio submáximo por debajo del umbral anaeróbico suele alcanzarse una situación de VO₂ estable o *steady state*. La FC, el GC, la Part y el volumen/minuto se mantienen a unos niveles razonablemente constantes. El láctico no varía o aumenta levemente para volver a su nivel basal rápidamente. El paciente se encuentra cómodo y puede realizar confortablemente el trabajo de manera prolongada.

Whipp *et al*^{703,704} ya demostraron en los años 80, en una prueba con sujetos normales sometidos a ocho cargas de trabajo crecientes en cicloergómetro, que el *steady state* o “estado de equilibrio” entre el consumo de oxígeno pulmonar (VO₂) y el celular (QO₂) se alcanzaba a los 3 minutos de la realización de un trabajo con 150 watts de

INTRODUCCIÓN

carga, pero el VO_2 seguía aumentando progresivamente. Este ascenso progresivo del VO_2 mientras se realiza ejercicio aeróbico entra en una fase de meseta o *plateau* que determina el $\text{VO}_{2\text{max}}$ de ese individuo.

Se define al $\text{VO}_{2\text{max}}$ o máximo poder aeróbico como aquel VO_2 en el que el desarrollo de un ejercicio constante ya no logra aumentar el VO_2 más allá de 150 ml/min, aunque la carga de trabajo aumente.

En una CPET es difícil objetivar este dato ya que los pacientes no suelen estar entrenados y pierden el *steady state* antes de que el VO_2 alcance meseta. Por lo que, con mediciones invasivas a grandes grupos poblacionales, se han elaborado diagramas para inferir, de forma indirecta, el $\text{VO}_{2\text{max}}$ teórico que le correspondería a un paciente según su edad, sexo y FCM alcanzada durante el ejercicio.

En estos casos el valor de VO_2 obtenido sin evidencia de meseta se denomina consumo pico de O_2 ($\text{VO}_{2\text{pico}}$). El inconveniente fundamental de la obtención del $\text{VO}_{2\text{pico}}$, en lugar del $\text{VO}_{2\text{max}}$, es que la relación entre ellos es impredecible.

3. Fase de fatiga: es el punto que se produce el cambio metabólico entre lo estable y lo inestable. La pérdida del *steady state* se traduce en un aumento del ácido láctico en sangre, a la par que sólo se producen mínimos aumentos del VO_2 . Cuando se llega al límite de fatiga del sujeto el láctico aumenta bruscamente (por encima de 4,5 mmol/l), el sujeto se ve obligado a claudicar.

4. Fase de recuperación: es la fase en la que todo vuelve a su estado basal: los sistemas de compensación del ejercicio normalizan su actividad, el músculo recupera sus reservas de glucógeno, y el exceso de ácido acumulado durante el ejercicio se elimina.

Después de un período de ejercicio intenso, un individuo continúa respirando profundamente y consumiendo excesivas cantidades de O_2 durante al menos unos minutos y, a veces, incluso una hora después. Este exceso de O_2 se utiliza para transformar el ácido láctico que se ha acumulado durante el ejercicio en glucosa, reconvertir el ATP descompuesto y la fosfocreatina a su estado original, restablecer las concentraciones normales de O_2 ligado a la Hb y mioglobina, y elevar la concentración

INTRODUCCIÓN

de O₂ pulmonar a su valor normal. Este excesivo consumo de O₂ una vez finalizado el ejercicio se conoce como “deuda de O₂”. La recuperación de todos estos sistemas tras el ejercicio suponen una deuda de O₂ de aproximadamente 11,5 litros.

1.3.2 PROTOCOLO DE LA PRUEBA DE ESFUERZO

1.3.2.a. PREPARACIÓN DE LA PRUEBA

El objetivo de la CPET es provocar un incremento de los requerimientos energéticos mediante una carga de trabajo controlada para evaluar la reserva funcional del individuo de una forma integral y reproducible.

La CPET se considera una prueba segura, sin embargo el riesgo relativo de complicaciones está estrechamente relacionado con la enfermedad de base del paciente, por lo que determinadas situaciones suponen una contraindicación absoluta (IAM inferior a 3 días, angor inestable, arritmias no controladas o con repercusión hemodinámica, endocarditis activa, miocarditis, pericarditis, estenosis aórtica severa sintomática, insuficiencia cardíaca, embolismo o infarto pulmonar, insuficiencia renal aguda, tirotoxicosis o trombosis de miembros inferiores) o relativas (estenosis coronaria izquierda o equivalente de tronco, estenosis valvular moderada, alteraciones electrolíticas, HTA no tratada, hipertensión pulmonar, taqui o bradiarritmias, bloqueo auriculoventricular severo, miocardiopatía hipertrófica o deficiencia mental) para su realización.

Un test de ejercicio se puede realizar con poco o casi ningún equipamiento, tal y como hemos visto anteriormente que ocurre en el caso del *6 minutes walking test*, *stair climbing test*, *shuttle walk test*, etc... No obstante, las pruebas en un laboratorio equipado arrojan datos más precisos y fiables.

El laboratorio de CPET debe estar aislado de ruidos exteriores que dificulten la comunicación entre el equipo y el paciente, y poseer una temperatura y humedad confortables. El personal debe ser instruido de forma específica, poseer conocimientos sobre fisiología del ejercicio y técnicas de resucitación cardiopulmonar. En definitiva,

INTRODUCCIÓN

se trata de ofrecer al paciente un ambiente agradable, seguro y profesional que facilite su máxima colaboración a la hora de ejecutar la prueba.



Figura 5: Laboratorio de CPET del Hospital Clínico Universitario de Salamanca

Antes de la realización de una CPET debe disponerse de información básica del paciente: historia clínica, exploración física, RX tórax, pruebas de función pulmonar (como mínimo una espirometría forzada), y un electrocardiograma. Todo estos datos permiten decidir el tipo de protocolo de ejercicio y las variables más importantes a considerar en función de las características físicas del paciente y de los objetivos planteados para indicar la prueba.

Las instrucciones para la preparación de cara a la prueba deben facilitarse en el momento de prescripción de la misma: llevar ropa cómoda y calzado adecuado para el ejercicio, no fumar ni consumir alcohol en las 4 horas previas a la CPET, no realizar comidas copiosas en las 2 horas anteriores, no realizar actividades físicas intensas, y no suspender ninguna medicación.

Al llegar al laboratorio donde se efectuará la CPET, el paciente recibe una explicación sobre las características de la prueba, los objetivos y riesgos inherentes, la

INTRODUCCIÓN

manera de comunicarse con el personal durante la misma y se familiariza con el cicloergómetro antes de comenzar, a fin de obtener la máxima colaboración durante la misma.

1.3.2.b. DISPOSITIVOS DE MEDICIÓN

La correcta interpretación de una CPET depende de la precisión en la recogida de los datos y los cálculos. Los aparatos utilizados son unos compactos y fiables analizadores de gases, que se integran a una cinta rodante o a una bicicleta cicloergométrica, y a un sistema de monitorización, para volcar finalmente todos los datos en un ordenador que realizará los cálculos, y presentará los datos de manera integrada.

La medición del intercambio gaseoso durante el ejercicio puede realizarse con diferentes dispositivos. Los más populares son las cámaras de mezcla y los sistemas de *breath-by-breath*, que unen al paciente con un medidor de flujo y un analizador de gases mediante una boquilla o una mascarilla.

Las mascarillas son más confortables, pero su principal inconveniente es que tienen un espacio muerto mayor y pueden sufrir fugas inadvertidas si no quedan perfectamente adaptadas. No obstante, son el dispositivo de conexión más utilizado actualmente, ya que evita la salivación excesiva que producen las boquillas y la incomodidad de la pinza de aislamiento nasal.

Inicialmente, las mediciones del consumo de O₂ eran muy engorrosas y requerían una gran mano de obra. Afortunadamente, se han desarrollado sistemas automatizados muy precisos que permiten medir el VO₂ en cada respiración sin la necesidad de reunir grandes volúmenes de gas o realizar cálculos manuales⁷⁰⁵.

Actualmente existen en el mercado una gran variedad de transductores que realizan la medición del flujo o volumen de aire respirado: neumotacógrafos, medidor de flujo Pitot, medidor de flujo de masa, o de turbina, como el que disponemos en nuestro centro. De la mediciones del flujo ventilatorio podemos obtener datos sobre: la frecuencia respiratoria, volumen tidal y volumen espirado.

INTRODUCCIÓN

Para el análisis de gases los mejores equipos son los espectrómetros de masa por su exactitud, alta estabilidad y rapidez de respuesta. El principal inconveniente es su elevado coste, por lo que la mayor parte de equipos que se emplean para la realización de CPET en la clínica están dotados de analizadores de absorción de luz infrarroja para el O₂ y analizadores paramagnéticos o electroquímicos para el CO₂, y permiten asimismo la estimación del consumo de O₂ (VO₂) y la producción de CO₂ (VCO₂). Para proporcionar concentraciones de gases a presión hidrostática cero constan de un polímero que contiene grupos sulfidrilos que absorben el vapor de agua de aire respirado.

El ejercicio genera una carga aumentada de trabajo para el organismo, por lo que es importante que el paciente se encuentre estrechamente monitorizado durante toda la CPET mediante ECG de 12 derivaciones, manguito de presión arterial y pulsioxímetro.

Los electrodos del ECG deben ser colocados utilizando adhesivos resistentes al sudor, y el diseño del circuito electrónico debe estar preparado para evitar los artefactos generados por los movimientos durante el ejercicio. La estimación de la FC y cambios en el ritmo y el trazado se realizará durante toda la prueba.

La monitorización de la presión arterial de manera no invasiva mediante manguito es la práctica más extendida. Las determinaciones de presión se realizan al inicio, cada vez se incrementa la carga, y al final de la prueba. La canalización de la arteria radial se reserva para situaciones excepcionales, por su invasividad y la dificultad técnica que supone su uso durante el movimiento, así que las muestras gasométricas mínimas en un paciente estándar realizan mediante punción arterial puntual antes de empezar el ejercicio e inmediatamente tras la claudicación, a fin de valorar el comportamiento de la PaO₂, PaCO₂, Hb, carboxihemoglobina, pH, lactato, bicarbonato y saturación arterial de O₂ en los extremos más contrapuestos posibles.

La oximetría de pulso suele ser sensada en un dedo o el lóbulo de la oreja. Dado que las Hb oxigenada y reducida transmiten luz con diferente longitud de onda, se puede realizar una estimación de la saturación de oxihemoglobina. Aunque el pulsioxímetro tiene un papel central en la monitorización durante el ejercicio, no debe utilizarse de forma diagnóstica para estimar valores de PO₂ arterial, ya que presentan una precisión limitada (+/-4-5%) si se compara con la saturación obtenida por

INTRODUCCIÓN

gasometría arterial, pueden ofrecer valores sesgados en casos de vasculopatía al disminuir la pulsatilidad, no diferencian oxihemoglobina de la carboxi o la metahemoglobina, son muy sensibles al movimiento y a la luz directa.



Figura 6: Realización de una CPET

El personal que efectúa la prueba debe mantenerse alerta a cualquier cambio en los registros biológicos del paciente, ya que las indicaciones para interrumpir la prueba incluyen tanto síntomas (dolor precordial, mareo, vértigo, falta de coordinación, náuseas, palidez súbita, cianosis, sudoración fría, confusión mental o disnea severa), como signos (depresiones superiores a 1 mV en el segmento ST, inversión de la onda T, aparición de más de 3 extrasístoles ventriculares por minuto, taquicardia supra o ventricular, fibrilación auricular rápida sintomática, bloqueo auriculoventricular de 2º o 3er grado, bloqueo de rama, descenso de la presión arterial por debajo de la basal o de más de 20mmHg en PAS tras el aumento esperado con el ejercicio, PAS > 250 mmHg o PAD > 130 mmHg), y por supuesto, el fallo en el equipo que impida una adecuada monitorización durante la prueba⁷⁰⁶.

INTRODUCCIÓN

Además de todos los parámetros monitorizables de una forma objetiva durante la CPET, es conveniente hacer constar también en el informe final cierta información subjetiva. La percepción del paciente durante y al final del ejercicio (las sensaciones de ahogo, disnea, dolor torácico o muscular) deben ser registradas mediante procedimientos cuantificativos estandarizados.

1.3.2.c. ERGÓMETROS

Los tipos de ergómetro más empleados para la realización de CPET son el tapiz rodante y el cicloergómetro de control magnético. El *treadmill* o tapiz rodante fue durante décadas el más utilizado, especialmente en EEUU, pero actualmente la mayor parte de las pruebas de esfuerzo se realizan con cicloergómetro⁶⁹⁸.

El tapiz rodante proporciona incrementos de cargas progresivos mediante la combinación de aumentos de velocidad y del incremento del grado de inclinación del tapiz. La mayor desventaja que presenta es la dificultad de controlar con exactitud la intensidad de trabajo realizado, ya que es difícil establecer la relación entre la velocidad y el grado de inclinación del ergómetro con el coste metabólico del ejercicio debido a la variabilidad que introducen diversos factores: peso corporal, destreza al caminar sobre el tapiz, el ritmo del paso, la impredecible disminución del nivel de ejercicio cuando el sujeto utiliza el pasamanos del tapiz rodante, etc.

El creciente uso del cicloergómetro como equipo habitual para la realización de CPET viene motivada por ser más económico, requerir menos espacio, generar mayor seguridad y menos artefactos en la monitorización con la posición de sedestación, y permitir una adecuada cuantificación de la intensidad del ejercicio. No obstante, también existen inconvenientes a su uso: es muy difícil realizar un ejercicio con carga cero debido a la resistencia interna del aparato, salvo que cuente con un sistema interno de compensación de resistencia que permita un verdadero pedaleo sin carga. Se estima que para mantener un cicloergómetro sin carga en movimiento se precisan de 5 a 15 watts (si es electromagnético) y de 20 a 30 watts (si es de freno mecánico). Otra de las desventajas es que no es infrecuente encontrar pacientes incapacitados para pedalear o con alteraciones físicas que, sin embargo, no les limitarían la deambulación en un tapiz rodante.

INTRODUCCIÓN

El umbral anaeróbico y consumo pico de oxígeno (VO_{2pico}) obtenidos con el tapiz son más elevados (VO_{2pico} hasta 5-10% mayor) que los obtenidos con el cicloergómetro, ya que se ponen en marcha mayor cantidad de grupos musculares para la deambulación. La frecuencia cardíaca máxima (FCM), VE máximo, y niveles de lactato son similares con ambos ergómetros⁶⁹⁸.

En ambos ergómetros se pueden realizar protocolos de carga continua o incremental. La elección de uno u otro protocolo depende de las características clínicas del paciente y el perfil de respuesta fisiológica que se quiera obtener.

Los protocolos de carga constante consisten en aplicar una carga submáxima invariable (habitualmente entre el 40 y 70% del pico de carga obtenido en la prueba incremental) que no se modifica durante toda la prueba. El objetivo de esta modalidad de carga es medir la capacidad de resistencia al ejercicio, por lo que es muy útil para la evaluación de la fatiga muscular, pero no tanto para determinar la limitación al ejercicio.

Los protocolos de carga incremental son los más empleados para conocer la capacidad de ejercicio en pacientes con EPOC, en pacientes sometidos o que van a someterse a resección pulmonar, y en la evaluación de la repercusión de programas de rehabilitación en pacientes respiratorios.

Se entiende que al aumentar el W, se produce un aumento de la demanda de O_2 que obliga al sistema cardiovascular y respiratorio a incrementar de forma paralela el VO_2 . El ejercicio incremental establece la relación entre carga impuesta en el ergómetro y el VO_2 del paciente durante la prueba, y con ello se logra: identificar las causas de intolerancia al ejercicio, discriminar el grado de sobrecarga de los diversos sistemas, estimar el umbral láctico de manera no invasiva, establecer el nivel de carga y VO_{2pico} tolerados por el paciente, y si su entrenamiento lo permite, su nivel de carga máxima y VO_{2max} .

Como se ha citado anteriormente, el cicloergómetro es el único ergómetro que permite estimar de manera exacta la carga que se impone al paciente. La relación entre VO_2 y la carga del cicloergómetro en la prueba de esfuerzo incremental es habitualmente de 10 ml O_2 /min/vatio (W)⁶⁹⁸.

INTRODUCCIÓN

Los resultados obtenidos son independientes del modo en que aumenta la carga, de manera que los incrementos de carga pueden ser realizados de forma continua (prueba de rampa) o en forma de escalones de carga fijos cada minuto (prueba escalonada). No obstante, la percepción subjetiva de que la carga de trabajo ha aumentado es más notoria con las prueba escalonada, por lo que habitualmente se utiliza el incremento en rampa continua de la carga¹⁹⁹.

La magnitud del incremento de la carga dependerá de las características del paciente. La carga inicial para un adulto sano no entrenado habitual debe ser de 20 W, con incrementos de 10-20 W/min. El estudio de pacientes, con patología sospechada o conocida, pueden requerir incrementos inferiores de carga⁶⁹⁸.

1.3.2.e. PROTOCOLO DE REALIZACIÓN DE LA PRUEBA

La modalidad de CPET más utilizada, y de la que disponemos en nuestro centro, es el test de ejercicio con carga incremental limitado por síntomas. En este protocolo el paciente realiza ejercicio en un cicloergómetro con ascensos de carga en rampa progresivos.

Durante la prueba el paciente será estimulado a efectuar un esfuerzo regular a la cadencia establecida y prolongar la prueba hasta la limitación por síntomas.

- a) Fase preliminar, en la que el paciente realiza una primera toma de contacto con el ergómetro y prueba su funcionamiento antes de que se inicie la prueba.
- b) Fase de reposo previa al ejercicio (3 minutos), en la que el sistema obtiene los parámetros biológicos en reposo del paciente.
- c) Fase de ejercicio sin carga (3 minutos), que se inicia con una orden verbal. El paciente es instado a mantener un ritmo de pedaleo constante de 60 ciclos/seg durante toda la prueba.
- d) Fase de carga incremental, en la que se anima al sujeto a realizar un esfuerzo a la cadencia establecida para obtener un grado de esfuerzo adecuado. La prueba se prolonga hasta el límite de la tolerancia del paciente: por la

INTRODUCCIÓN

aparición de síntomas, por la incapacidad de mantener un ritmo de pedaleo por encima de 40 ciclos/min, por la detección de alguna alteración en los registros de ECG, presión arterial o saturación O₂, o por orden del facultativo en el caso de haberse cumplido las expectativas del estudio.

- e) Fase de recuperación, en la que el paciente debe pedalear a baja velocidad un mínimo de 2 minutos para evitar los fenómenos hipotensivos o arritmias causados por el cese brusco de la actividad.
- f) Fase de evaluación postejercicio, en la que se evalúa si el test se ha realizado con un esfuerzo adecuado y se obtienen las opiniones subjetivas del paciente. Si los datos obtenidos sugieren que el test ha finalizado prematuramente a causa de un esfuerzo insuficiente del paciente, éste puede ser repetido tras un período de recuperación de 30-45 minutos⁶⁹⁸.

La CPET estándar contempla mediciones no invasivas efectuadas durante la respiración de aire ambiente por el analizador de gases y el medidor de flujo, sin embargo, la interpretación de las CPET en pacientes con enfermedad pulmonar a menudo requiere la evaluación del intercambio pulmonar de gases. En estos casos, se realiza el muestreo de sangre mediante gasometrías seriadas tras la canalización de la arteria radial o extracciones aisladas en la fase de reposo y de agotamiento, a fin de estimar PaO₂, PaCO₂, gradiente alveolo-arterial de O₂ P(A-a O₂), pH, exceso de base, bicarbonato y lactato.

Una CPET de tipo incremental comprende el análisis de distintas las fases durante un período máximo de 18-20 minutos (habitualmente 10 minutos) desde el inicio al final de la prueba. Numerosos autores^{707,708} han promulgado la deseabilidad de ajustar el incremento en la carga de trabajo al estado cardiorrespiratorio del paciente. Los tests demasiado cortos, que incrementan la carga muy rápido, pueden impedir que se acumule la suficiente cantidad de información. Por su parte, los tests excesivamente prolongados tienden a ser terminados prematuramente por aburrimiento o la incomodidad de la postura. Buchfuhrer *et al*⁷⁰⁹ objetivaron que pruebas en las que la parte incremental del protocolo se completaba en entre 6 y 12 minutos arrojaban los datos de VO₂pico más elevados en sujetos sanos, y que tiempos más cortos o más largos ofrecían valores más bajos. Por ello, no existe justificación para prolongar más el

INTRODUCCIÓN

ejercicio en el tiempo, ya que sólo conlleva una fase de recuperación más larga y limita la posibilidad de repetir la prueba si fuese necesario.

1.3.2.f. ESTRATEGIAS DE INTERPRETACIÓN

La limitación del nivel máximo de ejercicio tolerado por un paciente puede deberse a dos situaciones¹⁹⁹:

a) la demanda energética es superior a la capacidad máxima de transferencia y/o utilización del O₂ celular (VO_{2max})

b) la imposición de una carga de trabajo extraordinaria a un sistema fisiológico deteriorado (VO_{2pico}).

No obstante, la identificación de una limitación del ejercicio por la incapacidad de mantener el aporte de O₂ es más difícil de demostrar en pacientes, ya que salvo en el caso de sujetos entrenados, es poco probable que un paciente pueda desarrollar ejercicio el tiempo suficiente como para alcanzar la fase de meseta o *plateau* necesaria para la determinación del VO_{2max}.

Existen valores teóricos para ambos sexos obtenidos a través de ecuaciones de predicción. Los más usados son los de Hansen y de Jones.

A. CONCEPTOS ÚTILES PARA LA INTERPRETACIÓN

a) *Sobre el trabajo mecánico*⁶⁹⁸:

Carga de trabajo o work rate (WR): indica la cantidad de trabajo realizado por unidad de tiempo, es decir, la cuantificación física de la fuerza que se ejerce sobre una masa para que se produzca un cambio de posición. Habitualmente se mide en watts.

Relación entre el VO₂ y la WR (VO₂/WR): informa sobre la eficiencia del organismo durante el ejercicio. El valor normal de la pendiente de la gráfica de esta

INTRODUCCIÓN

relación es de 10 +/- 1,5 ml/min/W, equivalente a una eficiencia de aproximadamente el 30%.

Equivalente metabólico (METs): son los múltiplos de la captación de O₂ de un sujeto en reposo, también llamada “tasa metabólica”. El valor de reposo que se suele utilizar es el de un varón estándar de 40 años y 70 kg, y es de 3,5 ml/kg/min. Así, al dividir el VO₂ medido en ml/kg/min entre 3,5 ml/kg/min se obtiene el número de METs que se requieren para realizar una actividad. Por ejemplo, un esfuerzo de 3-5 METs equivale a caminar a una velocidad de 4,5-6 km/h, 5-7 METs corresponden a jugar un partido de tenis, y los esfuerzos que superan los 9 METs son comparables a realizar trabajos pesados o correr a 9-10 km/h. Esta medida sirve para estandarizar la expresión de esfuerzos submáximos y máximos cuando se utilizan diferentes protocolos.

b) Sobre el intercambio de gases⁶⁹⁸:

Consumo de O₂ máximo (VO_{2max}): representa la capacidad máxima de un individuo para un determinado ejercicio. Es el valor máximo de VO₂ que se obtiene cuando, tras producirse repetidos incrementos de la carga de trabajo impuesta, el valor de VO₂ entra en una fase estable de meseta o “*plateau*”, independiente de los aumentos de carga. Su determinación requiere un cierto fondo físico del paciente, ya que un sujeto desentrenado se agota antes de alcanzar la fase de meseta. Un sujeto normal no sedentario tendrá un VO_{2max} de aproximadamente 45 ml/kg/min, mientras que un deportista de fondo de nivel medio mostrará valores de VO_{2max} en torno a 55-65 ml/kg/min.

Consumo O₂ pico (VO_{2pico}): es el valor de más alto de VO₂ obtenido en la CPET sin evidencia de *plateau*. Se expresa en ml O₂/min o en relación al peso del paciente en ml/kg/min (“consumo relativo”). Constituye un dato fundamental para ubicar al paciente en un algoritmo diagnóstico. Conceptualmente la obtención de un VO_{2pico} implica el inconveniente de no conocer la diferencia real existente entre el VO₂ obtenido y el máximo que hubiera podido obtenerse de haber continuado la prueba hasta el límite del sistema de transporte de O₂. Dicho en otros términos, la relación entre VO_{2pico} y VO_{2max} es impredecible.

INTRODUCCIÓN

Cociente de intercambio respiratorio (RER): es el cociente entre la eliminación pulmonar de CO₂ (VCO₂) y la captación pulmonar de O₂ (VO₂). El RER refleja los cambios en la actividad metabólica tisular y en la reserva corporal de los gases respiratorios. El cociente respiratorio (RQ) es la relación entre la producción de CO₂ y el consumo de O₂ a nivel tisular, y constituye un reflejo del sustrato metabólico que se está utilizando. Durante la hiperventilación, el RER excede al RQ porque se exhala CO₂ adicional desde la reserva corporal. Y durante la hipoventilación, el RER es menor que el RQ ya que se retiene CO₂. Aunque es un parámetro útil para evaluar la hiper e hipoventilación aguda, no es un índice tan claro como el *V-slope* para evaluar el umbral láctico.

End-tidal PO₂ o PCO₂ (PETO₂ o PETCO₂): es la PO₂ o PCO₂ del gas espirado determinada al final de una exhalación espontánea.

Umbral láctico o *lactic threshold* (LT): es el VO₂ durante el ejercicio por encima del cual se produce un aumento sostenido de los niveles sanguíneos de ácido láctico. El umbral láctico de un sujeto activo sano se presenta aproximadamente en el 50% del VO₂ pico de referencia, pero tiene una amplia variabilidad entre sujetos (40-55%). El interés del umbral láctico se centra en su papel de identificación de la región transicional entre el ejercicio moderado y el intenso.

Umbral anaeróbico o *anaerobic threshold* (AT): es el VO₂ durante el ejercicio por encima del cual la producción aeróbica de fosfatos de alta energía se suplementa con la contribución del metabolismo anaeróbico. Se estima mediante la objetivación del incremento de ácido láctico y en la relación lactato-piruvato (L/P) en sangre.

c) *Sobre la ventilación*^{199,698}:

Ventilación minuto: es el volumen de gas espirado (VE) o inspirado (VI) en un minuto, y se expresa en l/min.

Volumen corriente (VC): volumen de gas movilizado en cada ciclo respiratorio. Se calcula como el cociente de la ventilación por minuto entre la frecuencia respiratoria.

INTRODUCCIÓN

Ventilación voluntaria máxima (MVV): es la capacidad máxima del organismo para ventilar los pulmones. Habitualmente se mide con un esfuerzo máximo voluntario en un período corto de tiempo, y se expresa en l/min.

Reserva ventilatoria o *breathing reserve* (BR): diferencia entre la ventilación máxima voluntaria máxima (MVV) medida en reposo y la ventilación minuto medida en ejercicio pico. Representa el potencial del organismo para aportar un incremento adicional de la ventilación durante el ejercicio máximo.

Espacio muerto del volumen corriente (VD/VT): es la porción del volumen corriente que ventila espacio muerto fisiológico. Es un índice de la eficiencia de los pulmones como intercambiador de CO₂.

Equivalente ventilatorio de CO₂ (VE/VCO₂): es la relación entre el volumen espirado y la producción de CO₂. Determina la cantidad de litros de aire que el individuo debe respirar para eliminar un litro de CO₂, y constituye un determinante de la eficiencia ventilatoria para lavar CO₂.

d) Sobre el sistema cardiovascular¹⁹⁹:

Frecuencia cardíaca (FC): número de latidos cardíacos completos durante un minuto.

Frecuencia cardíaca máxima (FCM): es el número de pulsaciones máximo al que debe llegar durante el ejercicio. Se trata de un parámetro muy útil por razones de seguridad. Es independiente del sexo o la raza, pero está estrechamente relacionado con la edad (FCM = 220- años de edad).

Reserva cardíaca o *heart rate reserve* (HRR): la diferencia entre la frecuencia cardíaca teórica más alta prevista en ejercicio máximo para un individuo y la frecuencia cardíaca máxima que presenta en ese momento de la prueba. Se expresa en %.

e) Sobre los gases respiratorios en sangre¹⁹⁹:

INTRODUCCIÓN

PO₂ arterial: presión parcial de O₂ en sangre arterial expresada en mmHg

PCO₂ arterial: presión parcial de dióxido de carbono en sangre arterial expresada en mmHg

Gradiente alveoloarterial de PO₂ (P(A-a O₂)): es la diferencia entre la presión parcial de O₂ alveolar ideal y la PaO₂ medida. Refleja la eficiencia del pulmón como intercambiador de O₂.

f) Sobre el equilibrio ácido-base¹⁹⁹:

pH arterial (pHa): es la inversa del logaritmo decimal de la concentración de hidrogeniones (H⁺) en sangre arterial.

Exceso de base (EB): indica la contribución del componente metabólico ácido-base en el pH sanguíneo. Se calcula mediante la ecuación de Henderson-Hasselbach, y se expresa en mEq/l. La información que proporciona es similar a la que se obtiene estimando el bicarbonato estándar.

B. PECULIARIDADES DE LA CPET EN LOS PACIENTES CON EPOC

La valoración de una prueba de ejercicio no debe ceñirse a la identificación de la intensidad de ejercicio máxima tolerada. El aspecto capital es la valoración de la prueba como expresión de la respuesta integrada del organismo a la sobrecarga metabólica que impone el ejercicio físico.

En el enfisema, esta restricción en la capacidad para ventilar se debe a una obstrucción al flujo aéreo combinada con una retracción elástica pulmonar disminuida. En el caso de la bronquitis crónica, al igual que en el asma, el origen se encuentra en la mayor resistencia de las vías respiratorias.

El incremento en la demanda ventilatoria en la EPOC es originariamente provocada por una ineficiente ventilación pulmonar, consecuencia del desacoplamiento de la ventilación y la perfusión, que condiciona que ciertas regiones pulmonares estén

INTRODUCCIÓN

hipoventiladas y otras se hallen hiperventiladas. Este fenómeno supone que una gran parte del aire respirado se desaproveche, ya que la relación entre el espacio muerto y el volumen tidal (VD/VT) está aumentada, y con ella el P(A-a O₂), por lo que se requiere un mayor incremento en la ventilación para eliminar el CO₂.

Los pacientes con EPOC leve o moderada mantienen su PaCO₂ dentro de unos niveles razonablemente constantes, a pesar de que aumente la carga de trabajo, aunque rara vez se produce en ellos compensación ventilatoria de la acidosis láctica inducida por el ejercicio. En los pacientes con EPOC severa, la PCO₂ y el lactato se elevan de forma notable durante el el ejercicio, y se desarrolla hipoxemia por infraventilación de áreas pulmonares perfundidas. Algunos enfermos presentan una obstrucción tan severa que pueden no ser capaces de ejecutar una CPET en la que llegue a aparecer esta acidosis.

La medición de la reserva respiratoria mediante la estimación de la MVV en pacientes EPOC en ejercicio aporta valores que cercanos al cero, en contraste a la gran reserva ventilatoria que se aprecia al final del ejercicio en sujetos sanos. Al examinar el patrón respiratorio durante la CPET se pueden valorar de manera dinámica los fenómenos de atrapamiento aéreo, que generan un progresivo aumento de la capacidad residual funcional (CRF), a la par que se evidencia una reducción en la capacidad inspiratoria.

No obstante, la limitación de la tolerancia del ejercicio en los pacientes con EPOC no debe ser interpretada de forma excesivamente simple como una limitación de tipo ventilatorio, y es imperativo realizar una evaluación completa de todos los eslabones de la cadena de intercambio gaseoso durante el ejercicio, aunque ya se conozca de antemano que los costes ventilatorios del ejercicio tienen seguramente un papel destacado en la intolerancia al mismo¹⁹⁹.

Existe la evidencia de que los pacientes con EPOC grave presentan disfunción muscular respiratoria y periférica. La disfunción muscular de los miembros inferiores se caracteriza por una reducida capacidad de ejercicio, que genera un gran impacto en su calidad de vida. Alteraciones metabólicas, musculares y estructurales constituyen la base biológica de esta disfunción muscular.

1. Disfunción de los músculos inspiratorios en la EPOC

La fuerza del diafragma de los pacientes con EPOC está disminuida en comparación con la de individuos sanos. Diversas teorías han intentado darle una explicación a este fenómeno. Se sabe que la hiperinsuflación pulmonar produce su aplanamiento, y que las fibras musculares diafragmáticas son más pequeñas y presentan síntomas de un elevado estrés oxidativo en los pacientes con EPOC⁸⁹⁰. Existe evidencia de que la fuerza del diafragma de estos enfermos puede estar preservada, e incluso aumentada si se compara con individuos sanos a volúmenes pulmonares equivalentes. La explicación reside en cambios adaptativos a nivel de la sarcómera, al mayor porcentaje de fibras tipo I (aeróbicas, lentas y resistentes a la fatiga), y a que la capacidad aeróbica del músculo está aumentada por un mayor contenido en mitocondrias y capilares⁸⁹⁰. Estos fenómenos son característicos de casos de EPOC moderada, y acaban por fracasar, perdiéndose así la capacidad de compensación, a medida que la enfermedad avanza.

Los músculos intercostales externos, uno de los principales grupos musculares inspiratorios, presentan una longitud similar en individuos sanos y en pacientes EPOC. No obstante, existen cambios muy importantes en la expresión de sus proteínas contráctiles, debido a los fenómenos de reclutamiento intermitente y de alta intensidad de estos músculos que se asocian a la tos o a los incrementos ventilatorios durante el ejercicio⁸⁹⁰.

Los músculos espiratorios presentan una verdadera disfunción en los pacientes con EPOC, que se traduce en una menor fuerza, y sobre todo, una menor resistencia, y se correlacionan directamente con la gravedad de la enfermedad. Los estudios de Ninane *et al*⁸⁹¹ ya demostraron en la década de los 90 que estos músculos son activos tanto en reposo como en ejercicio en los pacientes con EPOC, y que son rápidamente reclutados en situaciones de sobrecarga ventilatoria y broncoespasmo.

2. Afectación muscular periférica en la EPOC

INTRODUCCIÓN

Son numerosos los estudios que han puesto de manifiesto cambios importantes, tanto funcionales como estructurales y moleculares, en los músculos periféricos de los pacientes con EPOC. La mayoría de estos trabajos se han centrado en la musculatura de los miembros inferiores, ya que este grupo parece ser el más determinante en la limitación funcional ante el esfuerzo de estos enfermos.

El cuádriceps de un paciente con EPOC muestra una menor masa muscular, mayor número de capilares, un contenido mitocondrial normal, menor concentración de mioglobina, atrofia de las fibras tipo I y II, menor proporción de fibras tipo I, y un incremento de las isoformas de la miosina tipo IIb. La concentración de enzimas aeróbicas está reducida, mientras que no se producen cambios en las anaeróbicas⁸⁹⁰.

El bíceps desarrolla mayor atrofia de las fibras tipo I y II a medida que el paciente pierde peso y aumenta su grado de obstrucción. Por su parte, el deltoides mantiene tamaños, proporciones de fibras musculares, contenido en proteínas contráctiles, y cantidad de enzimas similares a las de sujetos sanos⁸⁹⁰.

La disfunción muscular periférica es una de las manifestaciones sistémicas más importante de los pacientes con EPOC, por el deterioro que produce sobre la capacidad de ejercicio del enfermo, y las consecuentes implicaciones en su calidad de vida. Dentro de los factores clásicamente relacionados con este fenómeno destacan: la hipoxia crónica (que disminuye los depósitos intracelulares de energía y aumenta los niveles de estrés oxidativo), la hipercapnia aguda o crónica (que produce un descenso en el contenido de ATP y fosfocreatina), la inflamación local y sistémica (que genera un mayor estrés oxidativo y nitrosativo), la desnutrición (que atrofia principalmente las fibras tipo II), el uso de corticoides (cuya dosis y duración del tratamiento son directamente proporcionales a la debilidad muscular de los miembros inferiores), y la comorbilidad frecuentemente asociada en estos enfermos⁸⁹²⁻⁸⁹⁵.

3. Implicaciones funcionales de la disfunción muscular en la tolerancia al ejercicio

INTRODUCCIÓN

La disnea, una capacidad de esfuerzo disminuida y una menor calidad de vida son manifestaciones comunes en los pacientes con EPOC. Pero hoy sabemos que estas manifestaciones no son sólo consecuencia del deterioro en la función pulmonar. La relevancia clínica de la disfunción muscular periférica en la disminución de la capacidad de ejercicio en los pacientes con EPOC fue descrita por primera vez por Killian *et al*⁸⁹⁶ en 1992.

No obstante, existen diferencias en el grado de disfunción de los músculos de las extremidades superiores e inferiores. La fuerza del cuádriceps es menor que la de la mano, y por eso las actividades derivadas del movimiento de las extremidades inferiores se verán más afectadas en los enfermos con EPOC que las de los miembros superiores⁸⁹⁰.

La disminución en la fuerza de las piernas se asocia directamente a la distancia recorrida en la prueba de marcha de 6 minutos, con la gravedad de los síntomas durante una prueba de ejercicio incremental, y con la capacidad máxima de consumo de oxígeno⁸⁹⁷. En este sentido, existen estudios que muestran que el entrenamiento de la musculatura de las piernas en pacientes con EPOC se asocia a una mejoría en la capacidad de ejercicio y en la calidad de vida⁸⁹⁸.

C. ALGORITMOS DIAGNÓSTICOS

En la valoración de las CPET coexisten dos fines: por un lado, el análisis del problema clínico que motivó su indicación, y por otro, la evaluación del grado de tolerancia al ejercicio¹⁹⁹.

Para su correcta interpretación hay que tener en cuenta cuál fue la causa que motivó la indicación de la CPET, qué mediciones van a ser útiles y predecir su valor estándar, seleccionar el protocolo de ejercicio adecuado, y conocer los patrones que describen las distintas alteraciones⁶⁹⁸.

Los algoritmos diagnósticos constituyen una herramienta de gran utilidad para discriminar las distintas situaciones fisiopatológicas. Para una correcta ubicación dentro del algoritmo es imprescindible considerar dos aspectos: lo primero es conocer si el

INTRODUCCIÓN

valor del VO_{2pico} que se ha obtenido del paciente durante la CPET es igual o inferior al VO_{2pico} predicho según las diferentes tablas, y posteriormente, si el umbral anaeróbico (AT) es normal o está disminuido. Estos datos permiten posicionar la situación del paciente en alguno de los cuatro posibles árboles de decisión⁶⁹⁸:

1. Intolerancia al ejercicio con VO_{2pico} y AT normales
2. VO_{2pico} bajo y AT normal
3. VO_{2pico} y AT disminuidos
4. VO_{2pico} bajo en ausencia de datos sobre el AT

La determinación de otras variables fisiológicas como la reserva respiratoria y cardíaca, la relación ventilación-perfusión, la relación entre el VO_2 y la carga de trabajo, etc... permiten al profesional realizar un diagnóstico órgano-específico responsable de la limitación en el ejercicio.

1. Intolerancia al ejercicio con VO_{2pico} y AT normales:

Existen sólo unas pocas situaciones en las que la intolerancia al ejercicio se manifieste en pacientes con un VO_{2pico} dentro de valores normales. Este patrón es típico de casos muy incipientes de enfermedad cardiovascular (que presentarán signos de isquemia en el ECG, HTA, disminución de pulsos periféricos, aumento en la relación entre FC y VO_2), o pulmonar (en los que se apreciarían alteraciones gasométricas, en la pulsioximetría, en las PFR, en la difusión, en la relación VD/VT, en el P(A-a O₂), etc), de pacientes obesos (que presentan un claro sobrepeso), y de aquellas situaciones en las que la ansiedad que genera la sospecha de padecer una enfermedad hace que el paciente sienta que es incapaz de proseguir con la CPET, aunque no presenta alteración alguna en los parámetros estudiados.

2. VO_{2pico} bajo y AT normal

En este caso, la determinación de la reserva respiratoria (BR) marcará el diagnóstico diferencial de cuatro posibles situaciones:

INTRODUCCIÓN

a. Si la BR es baja, el origen respiratorio del problema queda filiado:

- la presencia de taquipnea en el ejercicio nos indicará que se trata de una patología pulmonar restrictiva

- si el paciente presenta FR inferiores a 50 respiraciones por minuto (rpm) en el VO_{2pico} estaremos ante una enfermedad obstructiva

b. En el caso de una BR normal, los hallazgos en el ECG serán fundamentales:

- si existen alteraciones en ECG nos orientarán el diagnóstico hacia un paciente aquejado de isquemia miocárdica

- pero ante un ECG normal, debemos considerar fundamentalmente dos opciones: la existencia de una alteración musculoesquelética (que es una situación muy infrecuente) o un infraesfuerzo del sujeto durante la CPET (que se caracteriza por unas HR y BR elevadas y ausencia de acidosis láctica en sangre).

3. VO_{2pico} y AT disminuidos

La BR ejerce como diferenciador inicial de los distintos tipos de trastornos que cursan con VO_{2pico} y AT bajos.

a. Si la reserva respiratoria es baja, el hallazgo de una relación VD/VT normal nos orientará hacia una situación de acidosis metabólica crónica.

b. Si la BR es baja, pero la relación VD/VT es alta, indica la existencia de patología pulmonar con hipoxemia.

Las posibilidades diagnósticas en el caso de que la BR sea normal o elevada son más numerosas, y el equivalente ventilatorio de CO_2 (VE/VCO_2) en el umbral anaeróbico constituye el dato diferencial.

c. En el caso de un VE/VCO_2 alto, estaremos ante un caso de alteración en la circulación pulmonar: secundaria a disfunción severa del ventrículo izquierdo (caracterizada por $satO_2$ normal), o primaria por una alteración vascular pulmonar (que presenta desaturación brusca si se acompaña de shunt derecha-izquierda o progresiva si no hay shunt).

INTRODUCCIÓN

d. En los pacientes con VE/VCO₂ normal hay que considerar que el problema en el aporte de O₂ no tiene un origen pulmonar, y debe realizarse un estudio del elemento transportador del O₂ en sangre, la hemoglobina:

- Si el hematocrito del paciente es bajo, se trata de un síndrome anémico

- Si sus valores son normales, la dificultad para aportar O₂ radica en la llegada de sangre a los músculos, y el diagnóstico diferencial debe realizarse entre un fallo de la bomba (cardiopatía) o de la canalización (vasculopatía arterial periférica).

4. *VO₂pico bajo y ausencia de datos sobre el AT*

La importancia del AT en el diagnóstico del origen en la limitación del ejercicio ha quedado patente en los algoritmos anteriores. No obstante, en algunos pacientes no se realiza su determinación porque el paciente se detenga antes de alcanzar su AT o la interpretación es difícil por irregularidad respiratoria durante la CPET.

La estrategia alternativa para filiar el origen de la intolerancia al ejercicio en estos casos es el estudio de la coordinación entre la ventilación y la perfusión, mediante la determinación del VD/VT, el P(A-a O₂), y el gradiente arterial-end tidal de CO₂ (P(a-ET)CO₂).

a. En aquellos pacientes en los que estos valores resulten normales, se determinará la reserva cardíaca (HRR):

- Si el paciente tiene una HRR normal y un hematocrito normal, se aconseja realizar el despistaje de una isquemia miocárdica, pero si el hematocrito está descendido, la causa más probable es la anemización.

- En aquellos pacientes con una HRR elevada, la existencia de una relación VO₂/WR normal revelará un esfuerzo insuficiente del paciente durante la CPET. Pero si este cociente de eficiencia ante la carga de trabajo está descendido, existe la posibilidad de una vasculopatía periférica (en la que la respuesta de la presión arterial al ejercicio es de elevación), o de un fallo ventricular con incompetencia cronotrópica (cuando no se desarrolla ningún fenómeno de compensación cardiovascular al ejercicio).

INTRODUCCIÓN

b. La alteración en el VD/VT, el el P(A-a O₂) y P(a-ET)CO₂ indican patología de origen respiratorio, y la determinación de la reserva respiratoria se hace imperativa:

- Una BR descendida acompañada de una taquipnea > 50 rpm indica que se trata de una alteración pulmonar restrictiva, y la ausencia de la misma nos orienta hacia un problema pulmonar obstructivo.

- Si la reserva respiratoria es normal, la determinación de la PaO₂ diferencia los casos de vasculopatía pulmonar (en los que la PaO₂ se encuentra descendida) de las disfunciones ventriculares (que cursan con PaO₂ normal).

Tal y como hemos podido ver, la CPET es una prueba muy compleja, que aporta datos numéricos y gráficos de cuyo análisis integrado se obtienen posibles explicaciones sobre cuál es el órgano o sistema responsable de la disminución de la capacidad de esfuerzo del paciente. Pese a que conocemos bastante sobre la fisiopatología de las diferentes situaciones que pueden acontecer en cada paciente, aún existen fenómenos que aún no podemos explicar.

La complejidad de la prueba, la escasa disponibilidad de los distintos centros, y la necesidad de su realización en un entorno ajeno al ambiente habitual del paciente justifican la necesidad de encontrar otras formas alternativas para estimar cuál es la situación general real del enfermo, y con ello determinar de una forma más sencilla y reproducible su riesgo quirúrgico.

1.4 MEDICIÓN DE LA ACTIVIDAD FÍSICA DIARIA

La estimación del riesgo quirúrgico es un paso obligado en la valoración preoperatoria de un paciente candidato a una resección pulmonar por CP. Aunque la morbilidad operatoria haya descendido globalmente⁷¹⁰, las complicaciones cardiorrespiratorias siguen siendo frecuentes. Además, la posibilidad de un elevado riesgo de complicaciones postoperatorias niega a algunos pacientes la opción de acceder

INTRODUCCIÓN

a una resección curativa. Por todo ello, el desarrollo de métodos exactos y fehacientes para la estimación del riesgo quirúrgico es fundamental.

Con este propósito, se han desarrollado múltiples modelos matemáticos y algoritmos⁷¹¹, pero la valoración del riesgo individual sigue siendo inexacta debido a variables no controlables y a sesgos en la selección de casos⁷¹².

La estimación del VO_{2max} mediante CPET se considera actualmente el test más exacto para la predicción de complicaciones tras una resección pulmonar por CP, por lo que es el *gold standard* de comparación^{10,607}. Pero los enormes requisitos tecnológicos y el elevado coste económico constituyen una limitación fundamental para su disponibilidad rutinaria en los centros sanitarios.

No obstante, algunos grupos⁷¹³ han apuntado la posibilidad de que el nivel de ejercicio que el paciente realiza en el laboratorio durante una CPET no sea tan óptimo como el que sería capaz de desarrollar en unas condiciones menor artificiales que las del laboratorio.

En 2009, Novoa *et al*¹⁵⁵ presentaron un estudio sobre el grado de actividad física diaria, evaluada mediante el uso de podómetros, de los pacientes sometidos a una resección pulmonar mayor. Se objetivó que todos los pacientes sufrían una disminución en su grado de actividad sobre el basal durante el primer mes del postoperatorio. Aquellos que habían sido sometidos a una neumonectomía eran incapaces de mantener una actividad aeróbica, mientras que los pacientes sometidos a una lobectomía presentaban únicamente una reducción del 25% de sus valores prequirúrgicos, y este deterioro se mantenía hasta los 3 meses de la intervención.

En contraste, cuando la recuperación de la tolerancia al ejercicio se ha estimado mediante el VO_{2max} , ésta parece producirse más precozmente, como ocurre en los trabajos de Larsen *et al*⁶⁷⁹.

Por lo tanto, el uso de los parámetros tradicionales para predecir la función cardiopulmonar postoperatoria parecen no correlacionarse con la capacidad real de ejercicio del paciente tras la intervención. Por ello, la medición de la actividad física

diaria en la vida real puede ser más objetiva, y tal vez, igualmente válida para estimar la capacidad de ejercicio tras una resección pulmonar.

1.4.A IMPORTANCIA DE LA VALORACIÓN DE LA ACTIVIDAD FÍSICA DIARIA

El estilo de vida, incluida la inactividad física, juega un papel importante en los pacientes en términos de enfermedad y mortalidad. El hecho de que una actividad física regular puede prevenir o retrasar la aparición o progresión de diferentes enfermedades crónicas es un hecho bien conocido.

Entendemos por “actividad física“ cualquier movimiento corporal producido por la musculatura esquelética que genere un gasto energético⁷¹⁴. Por lo tanto, la “actividad física diaria” (AFD) engloba a la totalidad del movimiento voluntario producido por dichos grupos musculares durante el funcionamiento diario⁷¹⁵.

* Particularidades de la actividad física diaria en el paciente con EPOC

En los pacientes con EPOC, la afectación pulmonar, la gran inflamación sistémica, y la disfunción cardíaca condicionan la presencia habitual de síntomas como la disnea y la fatiga. En los casos de EPOC severo, la sensación de disnea puede protagonizar hasta las más simples tareas de la vida cotidiana, como caminar dentro de casa⁷¹⁶. Incluso en aquellos enfermos estables, el grado de AFD resulta ser muy inferior al de sujetos más ancianos sin EPOC⁷¹⁷ (caminan menos y más despacio, pasan más tiempo sentados o tumbados, y obtienen peores resultados en el 6MWT). Esta diferencia se hace aún más evidente si se trata de pacientes con oxígeno domiciliario⁷¹⁸.

La disminución de la actividad física es el resultado de la conjunción de la limitación por los síntomas y la falta de entrenamiento. Aunque la inactividad pueda entenderse inicialmente como una consecuencia de la enfermedad, lo cierto es que constituye en si misma una causa de progresión y empeoramiento. Se conforma de esta manera, el círculo vicioso de inactividad-deshabitación-disnea en el que se mueven

INTRODUCCIÓN

muchos enfermos con EPOC^{719,720}. Un bajo nivel de AFD en un paciente con EPOC se relaciona con un mayor índice de ingresos hospitalarios³⁹⁶ y una supervivencia menor^{721,722}.

Todas las medidas que contribuyen a aumentar el grado de AFD poseen la capacidad potencial de romper este círculo y liderar importantes mejorías en el estado del paciente^{723,724}. Aquellos pacientes con EPOC que tienen una vida basal activa gozan de un mejor estado funcional, incluido un mayor VO₂⁷²⁵.

La actitud sedentaria^{717,726} unida al hecho de que pocos pacientes con EPOC están dispuestos a realizar ejercicio hasta que sus síntomas sean muy intensos⁵³¹, nos lleva a pensar que caminar, en vez de pedalear en una CPET, puede ser una prueba más útil para evaluar la capacidad funcional de estos enfermos^{531,717}. Pero desafortunadamente, el 6MWT no ha demostrado una gran exactitud a la hora de predecir la evolución postoperatoria⁶⁰⁷.

La idea de intentar correlacionar el VO_{2max} que obtendríamos durante una CPET con la actividad física diaria no es nueva. El recuento diario de pasos ya han demostrado ser predictivos del VO_{2max} en estudios realizados con acelerómetros⁷²⁷ y con podómetros⁷²⁸⁻⁷³⁰.

1.4.B SISTEMAS DE MEDICIÓN DE LA ACTIVIDAD FÍSICA DIARIA

En la actualidad existen multitud de técnicas para valorar la actividad diaria que realiza un sujeto, tales como la observación directa, los cuestionarios y diarios autoadministrados, las técnicas de radioisótopos, el seguimiento de la frecuencia cardíaca, los acelerómetros o los podómetros.

La duración de la evaluación juega un papel importante en los resultados obtenidos. En 2005, Pitta *et al*⁷¹⁷ objetivaron que períodos de recogida de información de dos días ya ponían de manifiesto de forma fiable la diferencias entre la actividad de pacientes con EPOC y ancianos sanos.

INTRODUCCIÓN

La literatura al respecto presenta enormes discrepancias, aunque parece que existe una elevada fiabilidad en los resultados con períodos promedio de recogida de datos de entre 3-7 días⁷³¹⁻⁷³³.

Aunque el período de tiempo de evaluación necesario dependa notablemente de las características de la población a estudio y la fiabilidad del dispositivo de medida utilizado, lo que sí parece claro es que un único día de evaluación no es aceptable, ni para adultos sanos⁷³⁴, ni para pacientes con EPOC⁷¹⁷.

En los estudios sobre la AFD realizados en pacientes EPOC se han utilizado fundamentalmente dos tipos de instrumentos de medida: los “métodos subjetivos” (observación, cuestionarios y diarios), y los “métodos objetivos”, que incluyen la medición del gasto energético producido mediante métodos físico-químicos y los sensores de movimiento (acelerómetros y podómetros)⁷³⁵.

* Métodos subjetivos:

1) *Observación directa*

Con la observación directa, la cuantificación del grado de AFD se lleva a cabo mediante la vigilancia directa o la grabación de las actividades desarrolladas por un individuo a lo largo del día. Esta técnica se utiliza frecuentemente en niños, pero resulta difícil su aplicación en otro tipo de sujetos o en grandes grupos poblacionales⁷³⁶.

2) *Cuestionarios y diarios*

La cuantificación de la AFD mediante cuestionarios o diarios implementados por los pacientes presenta dos ineludibles ventajas: la facilidad de realización y el bajo coste. Esto ha conducido a la generalización de estos métodos para obtener información sobre los hábitos de actividad física de la población.

No obstante, la exactitud de los datos obtenidos es fácilmente cuestionable, ya que los pacientes presentan frecuentemente dificultades a la hora de ponderar el tiempo que invierten en actividades ligeras (como pasear de vuelta a casa, las tareas domésticas, el aseo personal, etc), especialmente si se trata de períodos largos de tiempo^{737,738}, y no

INTRODUCCIÓN

todas las actividades que puede realizar un individuo cotidianamente están recogidas en las tablas de consumo energético^{739,740}.

Además, el componente subjetivo de este tipo de métodos hace que se vean fuertemente influenciados por cuestiones como la edad, el estado laboral, los factores culturales o la capacidad cognitiva⁷⁴¹⁻⁷⁴⁵.

* Métodos objetivos:

3) *Energy expenditure o consumo energético*

El consumo total de energía es el sumatorio de tres componentes: el consumo metabólico basal, el gasto energético inducido por la dieta, y la energía consumida en la actividad física. Aunque la AFD a menudo se equipara al consumo energético de la actividad física, no se trata realmente de términos sinónimos. En realidad, este último término es la cuantificación de la energía consumida en actividades físicas⁷⁴⁰.

Los métodos para valorar el gasto energético de una actividad incluyen la calorimetría y el *doubly labeled water method* (DLW) o método de doble etiquetado del agua, ambos complejos y costosos⁷⁴⁶.

No obstante, el consumo de energía durante el ejercicio depende de factores muy diversos: la masa corporal, la eficiencia del movimiento y el coste energético de cada actividad^{740,747}, por lo que ceñirse sólo a este tipo de métodos para medir o equiparar la actividad física desarrollada por diferentes individuos puede conducir a importantes sesgos⁷⁴⁰, ya que se obvian cuestiones tan determinantes como la duración, la frecuencia o la intensidad de la actividad física desarrollada.

4) *Acelerómetros*

Los acelerómetros son sensores de movimiento que utilizan un transductor piezoeléctrico para detectar la aceleración del cuerpo en uno (acelerómetros monoaxiales) o en los 3 planos del espacio (acelerómetros triaxiales), por lo que son útiles para valorar cualquier tipo de ejercicio. Permiten un registro continuo durante varios días y proporcionan la media de las aceleraciones experimentadas a lo largo de dicho período, lo que se conoce como “vector de desplazamiento”. Este vector ha

INTRODUCCIÓN

demostrado alcanzar un elevado grado de precisión en un amplio rango de niveles de actividad⁷⁴⁸⁻⁷⁵⁰.

Hasta la fecha se han publicado varios trabajos con la intención de validar el uso de estos sistemas⁷⁵⁰⁻⁷⁵⁴. Sin embargo, no hay consenso general en cuanto a su forma de uso y tiempo necesario para obtener datos representativos y fiables, tanto en sujetos sanos como en pacientes^{731,748,755}.

Los estudios con acelerómetros para evaluar la actividad física cotidiana en pacientes EPOC son escasos. En el año 2000, Steele *et al*⁷⁴⁸ registraron el grado de actividad física en un grupo de pacientes con EPOC grave durante su vida diaria, y objetivaron que existía una buena correlación entre la distancia recorrida en el 6MWT, la disnea, y el grado de limitación al flujo aéreo. Sin embargo, otros autores⁷⁵² no hallaron relación significativa entre estas variables, probablemente debido al escaso tamaño muestral de sus estudios.

Resulta también llamativa la falta de relación entre la actividad física estimada mediante un acelerómetro y la registrada por los pacientes en un diario, quizá por el carácter subjetivo y dependiente de la memoria de esta última⁷⁴⁸.

Los acelerómetros son más sensibles para valorar el grado de actividad que los métodos subjetivos^{756,757}.

Estos dispositivos han sido herramientas muy útiles en investigación^{727,751}. Pero se trata de instrumentos caros (más de 450\$), que requieren el uso concomitante de ordenadores, y de calibraciones muy frecuentes para mantener su precisión. En definitiva, no es un dispositivo adecuado para que el paciente utilice de manera autónoma durante el período de tiempo que dura la recogida de datos necesarios para la valoración preoperatoria.

5) Podómetros

Los podómetros son considerados una alternativa práctica para la documentación de la actividad cotidiana. Si bien es cierto que no permiten discriminar ningún ejercicio más allá de la deambulación o la carrera, son instrumentos sencillos y asequibles (15-

INTRODUCCIÓN

60\$), y la correlación de sus mediciones con las de acelerómetros han demostrado ser equiparables⁷⁵⁸.

El podómetro es un aparato que posee un sensor interno capaz de detectar y registrar el balanceo producido por el cuerpo de quien lo porta con cada paso⁷⁵⁹.

De acuerdo al modo en que reconocen el movimiento, existen 2 tipos de podómetros: mecánicos (con un mecanismo de péndulo y muelle que mide el movimiento vertical de las caderas), o electrónico (que detecta el impacto del pie al tocar el suelo).

Los podómetros más abundantes en el mercados son los de resorte de balanza, que son más económicos, pero son menos fiables y duraderos que los de resortes de espiral. Una modalidad más sofisticada son los que poseen un mecanismo de detección constituido por un sensor magnético de proximidad, similar al utilizado en aplicaciones domóticas o en los sensores de nivel de líquido de los automóviles. Finalmente, están los modelos con acelerómetro, que son más sensibles.

Los diferentes modelos existentes en el mercado ofrecen información sobre distintas variables obtenidas a partir de los datos simples, tales como la frecuencia de los pasos, la duración y el tipo del ejercicio. Desde los más rudimentarios, que cuentan el número de pasos dados y estiman una distancia supuestamente recorrida utilizando una medida estándar de zancada, hasta modelos más sofisticados que requieren la personalización de la distancia media del paso, la hora, o el peso, para ofrecer una estimación indirecta de distancias recorridas, velocidades, cadencias, calorías consumidas, grasas quemadas, e incluso el grado de actividad aeróbica, como es el caso del podómetro de nuestro estudio.

La aparición de los podómetros que ha venido a simplificar con gran exactitud la medición de la actividad física diaria. Diversas publicaciones referentes a tests de ejercicio distintos a las CPET en población sana han reflejado una buena correlación entre la cantidad de pasos andados y los valores de VO_{2max} obtenidos^{728,729}.

Las desventajas de los podómetros incluyen la tendencia a infraestimar el paso excesivamente lento⁷⁶⁰, y el hecho de que algunos dispositivos obligan a recopilar

INTRODUCCIÓN

periódicamente los datos en caso de períodos de muestreo muy largos, ya que carecen de una gran capacidad de almacenamiento. Además, los datos que ofrecen los modelos más básicos (pasos o distancia estimada) no aportan información sobre el patrón de actividad física, la intensidad o el tiempo dedicado a las diferentes actividades.

Los estudios de Tudor-Locke *et al*⁷⁶¹ que comparaban el grado de actividad detectada en adultos sanos durante su vida cotidiana mediante un podómetro y un acelerómetro uniaxial, se apreció una diferencia significativa en la media de pasos detectados por ambos dispositivos. El podómetro precisaba mayor grado de aceleración vertical para contabilizar un paso que la requerida por el acelerómetro. Estos resultados vienen a confirmar la idea tradicional de que el acelerómetro es más sensible para detectar el movimiento en aquellos grupos poblacionales caracterizados por la inactividad y la marcha lenta, como ocurre con los casos más severos de EPOC⁷¹⁷ o en aquellos con un patrón de paso alterado⁷⁶².

La validez de los datos obtenidos con un determinado instrumento de medida es lo más importante, tanto para los usuarios, como para los investigadores interesados en la vigilancia, evaluación e intervención sobre el grado de actividad de un sujeto. Pero no existe en el campo de la epidemiología de la actividad física diaria un *gold standard* de medición.

Por ello, resultan de gran importancia para la validación de los estudios realizados con podómetros los trabajos del grupo de Tudor-Locke *et al*^{758,763}, que compararon la exactitud de las mediciones de obtenidas mediante diferentes métodos, tales como: la observación, los autodiarios, la estimación del gasto energético, y los acelerómetros, con los resultados obtenidos con el uso de podómetros. Aunque se objetivó concordancia con todos los métodos, lo más destaca el elevado índice de correlación que se demostró con los datos obtenidos del 6MWT y el tapiz rodante.

1.4.C ESTUDIOS SOBRE UTILIDAD DEL PODÓMETRO EN SALUD PÚBLICA

INTRODUCCIÓN

La investigación sobre la AFD en distintos grupos poblacionales^{740,747,758,764-766}, incluidos los pacientes con EPOC^{715,730}, ha despertado gran interés en los últimos años.

La inactividad y el sedentarismo son un factor de riesgo mayor para el desarrollo de enfermedades como la hipertensión, la diabetes, patología cardiovascular, o la obesidad⁷⁴⁷.

Aunque algunas investigaciones, como la realizada por el *Behavioral Risk Factor Surveillance System* de EEUU, afirman que el grado de AFD ha permanecido estable a lo largo de las últimas décadas⁷⁶⁷, lo cierto es que los cambios en los hábitos sociales, laborales, y lúdicos de la población han contribuido notablemente al sedentarismo^{747,768,769}.

En 2004, Tudor-Locke *et al*²⁴⁷ publicaron una clasificación del grado de AFD de acuerdo al número de pasos que un individuo sano da a lo largo de un día: “sedentarios” (<5000 pasos/día), “poco activos” (5000-7499 pasos/día), “algo activos” (7500-9999 pasos/día), “activos” (>10000 pasos/día), y “muy activos” (>12500 pasos/día).

Un individuo que no realiza ninguna actividad deportiva en su vida cotidiana debería dar entre 7000-10000 pasos diarios para mantenerse en forma, sin embargo, la mayoría sólo llega a 3000⁷⁷⁰.

No todos los deportes mejoran el estado físico de la misma manera: algunos potencian la resistencia, otros la flexibilidad, y otros, desarrollan el sistema cardiovascular. Caminar es uno de los ejercicios más beneficiosos y económicos que existen. Su práctica regular se relaciona con un descenso en las cifras de presión arterial y de hiperlipemia, pérdida de peso, disminución del perímetro de la cintura, y mejora en los niveles de glucosa en sangre⁷⁷¹⁻⁷⁷⁵. Además, según los trabajos de Manson *et al*⁷⁷⁶, sus beneficios para la salud son equiparables a los que se obtienen con ejercicios más vigorosos, pero con un menor riesgo de lesión.

Para las personas mayores o enfermas, andar es la actividad más recomendada, pues ejerce un bajo impacto físico y psicológico, ya que aceptan mejor la idea de aumentar el número de pasos diarios que la de tener que ir al gimnasio o realizar ejercicio físico supervisado.

INTRODUCCIÓN

Parece que 10000 pasos al día es el valor que ha ganado más popularidad como media de pasos necesarios para mantenerse en forma, incluso si no se es un deportista habitual. No obstante, según Tudor-Locke *et al*²⁴⁷, éste no es un valor universal adaptable a todos los grupos, ya que resulta muy escaso para niños o pacientes que luchan contra la obesidad, y en cambio, es difícil de alcanzar por ancianos o enfermos crónicos.

Independientemente del número de pasos ideal para cada caso, tener una meta que se puede medir con cierta precisión, por ejemplo, con un podómetro, es una motivación muy eficaz. Una individuo da más pasos si tienen un objetivo de “10.000 pasos al día” que si se le recomienda andar 30 minutos⁷⁷⁰.

El uso de podómetros para monitorizar y estimular a la población a que camine puede ser efectivo para la prevención de enfermedades y la promoción de un estilo de vida saludable^{771,777}. El podómetro permite que las personas tomen conciencia de la poca actividad física que realizan y del gran sedentarismo de su vida diaria, y puede funcionar como herramienta motivadora para el ejercicio^{778,779}. Según el estudio realizado en 2005 por Stovitz *et al*⁷⁸⁰, el uso regular de podómetros puede incrementar un 41% el grado de actividad de un sujeto.

Conscientes del incentivo que puede tener su uso para aumentar la actividad física, varias instituciones han creado programas basados en este dispositivo. En EEUU, el *American College of Sports Medicine* recomienda que, independientemente de la edad, un sujeto debe realizar un mínimo de 30 minutos diarios de ejercicio moderado, como caminar, para mantenerse en forma⁷⁸¹. En Australia, el proyecto “10000 steps” es una iniciativa gubernamental que arrancó en 2001 para eliminar el sedentarismo de la región de Rockhampton, y ya se ha extendido ya a todo el país⁷⁷⁰.

Dada la gran popularidad de la que gozan los podómetros para autogestionar el grado de actividad física, se han desarrollado incluso tablas de equivalencias con aquellos tipos de ejercicios aeróbicos que no se pueden computar con pasos. De esta manera, y basándose en períodos de entrenamiento de 30 minutos, se puede afirmar que el ciclismo equivale a 4900 pasos, la natación a 6000, el tenis a 5300, el entrenamiento de fuerza a 4500 pasos, y el squash a 10.300⁷⁷⁰.

INTRODUCCIÓN

Los podómetros se han convertido en herramientas muy útiles en el ámbito médico^{781,782}. Su utilidad engloba la investigación de hábitos de actividad, el tratamiento de determinadas patologías ligadas al sedentarismo y la promoción de un estado de vida saludable para toda la población.

1.4.D ESTUDIOS DE VALIDACIÓN DEL MODELO DE PODÓMETRO A ESTUDIO

El modelo de podómetro Walking style PRO⁷⁸³ tipo HJ-720IT-E2 ha sido desarrollado por la firma OMRON®, no sólo para medir, sino también para almacenar y analizar los datos obtenidos de la actividad física diaria personal.



Figura 7: Podómetro Walking Style PRO de Omron

Se trata de un podómetro piezoeléctrico con un tamaño de 47x73x16 mm y 37 gr de peso (incluida la pila)⁷⁸⁴. Funciona en un rango de temperatura que oscila entre -10° y +40°, y una humedad del 30-85%⁷⁸⁵.

INTRODUCCIÓN

La precisión en las mediciones depende en gran medida del mantenimiento de un ritmo estable, de estimación correcta de la distancia de la zancada del individuo que va a utilizar el podómetro, y de la correcta ubicación del dispositivo.

Antes de iniciar su funcionamiento, es fundamental estimar la longitud del paso del individuo que lo va a portar. Se considera que el paso es la distancia que existe entre la punta de un pie y la del otro. Habitualmente, se ordena al sujeto que camine 10 pasos. La división de la distancia cubierta entre 10 es la longitud media de cada paso, y se expresa en metros⁷⁸⁵.

La característica fundamental para decantarse por este modelo de podómetro para nuestro estudio es que cuenta con una función de “modo aeróbico” que mide la cantidad de ejercicio aeróbico que se realiza. Esta modalidad se activa cuando el individuo ha caminado más de 10 minutos a un ritmo mínimo de 60 pasos por minuto, y se inactiva si descansa más de un minuto, son los denominados “*aerobsteps*”. Este tipo de ejercicio es el que produce beneficios cardiovasculares y respiratorios, y por lo tanto es el más interesante para conocer la condición física preoperatoria del paciente, y su posible correlación con los datos obtenidos en una prueba estandarizada de ejercicio en el laboratorio.

El programa de gestión de Salud OMRON® y la transferencia vía USB de la información almacenada en este dispositivo ofrece nuevas posibilidades para organizar y analizar sus datos en el ordenador. Los datos se guardan cada hora durante 24 horas a lo largo de hasta 41 días, y permite ver en pantalla la actividad de los últimos 7 días.

INTRODUCCIÓN



Figura 8: pantalla de presentación de los datos de la descarga de la memoria del podómetro

El podómetro utilizado en este trabajo ha sido previamente testado en clínica y su fiabilidad ha sido probada en diversos estudios. Holbrook *et al*⁷⁸⁷ evaluaron en 2009 la exactitud de dos modelos de podómetros de la marca Omron®, el HJ-151 y el HJ-720ITC, en 42 individuos que debían recorrer 100 metros a ritmo espontáneo portando el dispositivo en diferentes ubicaciones. Ambos dispositivos resultaron estimar con gran exactitud el número de pasos dados, excepto cuando el podómetro se transportaba en una mochila a la espalda, donde la medición perdía fiabilidad.

En 2011, Steeves *et al*⁷⁸⁴ compararon los podómetros Omron® con modelos de similares características de otras marcas en 60 individuos. Resultaron ser los más fiables en la medición de pasos durante la marcha, y presentaron gran exactitud en actividades como el ejercicio en bicicleta elíptica o subir y bajar escaleras.

En ese mismo año, Silcott *et al*⁷⁸⁸ evaluaron la efectividad del HJ-720IT en 62 sujetos con distinto peso y en diferentes ubicaciones durante su actividad cotidiana diaria. El dispositivo demostró ser apto para realizar mediciones en pacientes con sobrepeso, y muy preciso cuando se posiciona en un bolsillo.

INTRODUCCIÓN

El podómetro Walking style PRO es un dispositivo sencillo, fiable y económico para la valoración de la AFD de los pacientes subsidiarios de recibir tratamiento quirúrgico para el CP.

No conocemos ningún estudio publicado en el que se analice el grado de actividad ambulatoria habitual de los pacientes que van a someterse a una resección pulmonar mayor, ni que se haya intentado correlacionar esta actividad con los datos de VO_{2max} obtenidos con la prueba de esfuerzo cardiopulmonar, considerada el *gold standard* actual para evaluar la capacidad preoperatoria de ejercicio, y con ello el riesgo quirúrgico.

HIPÓTESIS DE TRABAJO

HIPÓTESIS DE TRABAJO

La actividad física cotidiana de un paciente que se va a someter a resección pulmonar, medida con un podómetro, se correlaciona con el consumo máximo de oxígeno por minuto medido en el laboratorio de función pulmonar mediante una CPET.

Medir la actividad ambulatoria habitual del paciente pudiera constituir una alternativa a la realización de determinaciones más complejas como la del VO_{2max} a la hora de realizar una estimación del riesgo quirúrgico de un paciente que vaya a ser sometido a una resección pulmonar mayor.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

Valorar en una serie de pacientes que van a ser intervenidos por CP si existe una relación lineal entre los parámetros registrados al medir su actividad física diaria y el VO_{2max} medido en el laboratorio durante una CPET.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Medir el grado de actividad ambulatoria que realizan los pacientes que van a ser sometidos a una resección pulmonar mayor (lobectomía, neumonectomía) en el período de espera preoperatorio.
2. Valorar si el podómetro es un método válido para la recogida de datos sobre actividad física diaria
3. Conocer la proporción de ejercicio aeróbico frente a ejercicio no aeróbico que el paciente desarrolla en su actividad habitual en el período preoperatorio.
4. Relacionar los valores de la espirometría forzada (FVC, FEV₁ y FEV₁/FVC) con el grado de actividad ambulatoria que es capaz de realizar en el período preoperatorio
5. Relacionar el grado de actividad ambulatoria medido en el preoperatorio con la capacidad de difusión pulmonar (DLCO)
6. Medir el consumo de oxígeno que puede desarrollar un paciente en una prueba de laboratorio realizada en condiciones estandar
7. Construir un modelo de regresión logística con las variables individuales recogidas de los pacientes y los datos obtenidos de la actividad ambulatoria que estime el valor de consumo de oxígeno del paciente
8. Comparar el grado de fiabilidad de la predicción de ocurrencia de complicaciones postoperatorias globales y cardiorrespiratorias utilizando el consumo de oxígeno obtenido mediante el modelo de regresión lineal con los valores de consumo de oxígeno obtenidos mediante medición en el laboratorio.

MÉTODO DE TRABAJO

POBLACIÓN

Se han incluido todos los pacientes con CPNM consecutivos programados para una resección pulmonar mayor (lobectomía o neumonectomía anatómica o ampliadas a estructuras adyacentes) en el Servicio de Cirugía Torácica del Hospital Universitario de Salamanca desde mayo de 2009 hasta diciembre de 2010.

Los criterios de operabilidad seguidos ya fueron publicados por Varela *et al*⁶³⁴ en 2001, y de forma resumida consisten en: la ausencia de comorbilidad de peor pronóstico que el cáncer, un índice de Karnofski >50%, FEV₁ estimado postoperatorio superior al 30%, y DLCO estimada postoperatoria superior al 40%.

Se excluyeron todos aquellos pacientes que, por limitación o contraindicación, no fueran capaces de desarrollar la prueba de consumo de oxígeno correctamente.

La inclusión en el estudio de pacientes con cardiopatía isquémica quedó condicionada a la existencia de una revascularización coronaria previa o la evidencia de buena capacidad funcional, demostrada por ergometría o exploración equivalente.

Todos los pacientes que finalmente formaron parte del estudio fueron registrados en su primera consulta mediante una ficha (*ver Anexos I y II*) en la que se recogían las variables que fueran de interés para el análisis posterior, y que describiremos más adelante como “Datos del paciente”.

En esa misma consulta se realizaba la programación del podómetro que iban a portar hasta el día de la intervención: fecha, hora y longitud del paso. En condiciones normales de temperatura, el dispositivo posee una desviación en la precisión de estimación del tiempo de +/- 30 segundos por mes⁷⁸⁵. La longitud del paso es la distancia que existe entre la punta de un pie y la del otro, y para su medición se debe ordenar al sujeto que camine 10 metros. La división del número de pasos necesarios para recorrer esta distancia entre 10 es la longitud media de cada paso expresada en metros.

Asimismo se les facilitaban una serie de instrucciones para que la recogida de datos fuera óptima:

- el dispositivo debía portarse desde que se levantasen hasta que se acostasen, exceptuando el tiempo de aseo personal, y desde que se les entregaba hasta el día del ingreso en el Hospital para la intervención, momento en el cual se les recogería y se procedería al volcado de datos

MÉTODO DE TRABAJO

- no se obligaba al paciente a que incrementase su nivel de ejercicio habitual, pero sí se les instaba a realizar algo de ejercicio diariamente, si antes no lo hacían

- durante su funcionamiento, el podómetro debía ir sujeto al cinturón, al bolsillo delantero de la camisa o pantalón, al bolso, o colgado del cuello. La unidad principal debía estar situada en posición perpendicular al suelo (la inclinación máxima tolerada son +/- 30°), y evitar su posicionamiento en compartimentos con holgura para balanceo en su interior. Según un trabajo presentado en 2009 por Jehn *et al*⁷⁸⁶, la colocación en la cadera produce el error de sensado más bajo (1,2%), seguido del bolsillo de la camisa (1,7%), el cuello (2,2%), y el bolsillo del pantalón (5,8%).

- se recomendaba el uso de calzado firme, un paso uniforme y el mantenimiento de un ritmo regular. Por ello se recomendaba evitar espacios muy concurridos, que enlentecieran la marcha, y tomar precauciones, como sujetar la pinza a nivel de la cadera mediante el soporte durante una carrera, ya que los movimientos hacia arriba y abajo o las vibraciones podrían ser causa de recuentos incorrectos⁷⁸⁵. El error en el recuento de pasos en este modelo es de +/-5%, según la prueba de vibraciones.

- se hacía especial hincapié en la importancia de que el podómetro fuera siempre portado por el paciente, ya que si el dispositivo recogiera información de cualquier otra persona invalidaría los datos obtenidos.

Todos los pacientes fueron tratados por el mismo equipo multidisciplinar, constituido por un grupo fijo de 4 cirujanos torácicos, 4 anestesiólogos, 3 enfermeros quirúrgicos y un fisioterapeuta.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio prospectivo, observacional, y de medidas repetidas para cada sujeto.

VARIABLES

A. Datos del paciente

- a. Edad en el momento de la resección pulmonar
- b. IMC
- c. FVC, FEV₁, DLCO medidos en la mejor situación respiratoria posible del paciente, es decir, con tratamiento broncodilatador optimizado, si lo precisa

MÉTODO DE TRABAJO

- d. Comorbilidad: HTA, cardiopatía isquémica, DM, IRC (creatinina >2 mg/dL), valvulopatía cardíaca, y/o patología arterial crónica

B. Medición de la actividad física cotidiana

Se utilizó un podómetro Omron Walking Style Pro HJ-720IT-E2, con el software de descarga Bi-Link específico de esta casa comercial.



Figura 9: Posicionamiento correcto del podómetro

El equipo consta de una unidad principal, un soporte con clip, una correa para su sujeción, un cable USB y un CD-ROM que contiene el software de gestión del podómetro.

Este modelo permite el registro de la cantidad total de pasos dados, la distancia recorrida, y las calorías y grasa quemadas. Aunque no aporta información directa sobre la frecuencia cardíaca del individuo, se ha asumido que tras 10 minutos de ejercicio continuo al ritmo denominado como “modo aeróbico”, el corazón alcanza el 85% de su FCM¹⁵⁵.

No es objetivo de este estudio evaluar el tipo de movimiento. La utilización de dispositivos más sofisticados podría aportar información sobre consumos energéticos

diferenciales según la actividad, pero la intención es llevar a cabo un estudio cómodo y fácil para el paciente y minimizar costes.

Las variables obtenidas preoperatoriamente fueron:

1. Número de pasos totales dados por día o “*Totalsteps*” (variable continua)
2. Número de pasos aeróbicos dados por día o “*Aerobsteps*” (variable continua)
3. Tiempo de actividad ambulatoria en minutos durante el día distinguiendo entre el tiempo de actividad total y el de actividad aeróbica o “*Time*” (variable continua)
4. Distancia recorrida durante la actividad durante cada día en km o “*Distance*” (variable continua)

C. Medición del consumo máximo de oxígeno

Las CPET se realizaron en el laboratorio de Pruebas Funcionales Respiratorias del Hospital Universitario de Salamanca.

En la consulta se recomendaba al paciente que acudiera con ropa y calzado deportivo, no consumiera alcohol ni tabaco en las 4 horas previas, no realizase ingestas copiosas en las 2 horas anteriores, ni tampoco ejercicio intenso, y que tomase toda su medicación habitual.

Antes del inicio de la prueba, se ponía a disposición del facultativo responsable la historia clínica del enfermo (antecedentes personales, RX tórax, pruebas de función pulmonar, ECG, etc).

A la llegada al laboratorio, el paciente recibía una explicación sobre las características, objetivos y posibles riesgos de la prueba. Posteriormente se realizaba una espirometría basal y se solicitaba al paciente que situará en una escala visual el grado de disnea que percibía en ese momento.

Para la monitorización se empleó un ECG de 12 derivaciones, monitorización incruenta de PA mediante manguito y pulsioximetría continua.

La estimación de las variables a analizar (valor absoluto y porcentual del VO_{2max} en ml/kg/min) se realizó con el siguiente material:

MÉTODO DE TRABAJO

- Módulo para test de ejercicio cardiopulmonar (ergoespirometría) MasterScreen CPX de Jaeger-Vyasis-Healthcare que posibilita la medición de parámetros ventilatorios, VO₂, VCO₂, umbral anaeróbico, RER, HR, EQO₂, EQCO₂ en sistema abierto tipo "breath by breath"

- Módulo compacto con analizadores rápidos de O₂ y CO₂

- Sensor de volumen bidireccional de alta precisión (TripleV) para medición de la ventilación y análisis de la curva flujo-volumen intrabreath.

La modalidad de CPET utilizada en nuestro centro es el test de ejercicio con carga incremental limitado por síntomas, y se caracteriza porque el paciente realiza ejercicio en un cicloergómetro con ascensos de carga en rampa progresivos durante un período de aproximadamente 10 minutos.

A continuación se detallan las fases de desarrollo de la CPET:

1. Fase preliminar: para que el paciente tuviera una primera toma de contacto con el ergómetro, probar su funcionamiento antes del inicio de la prueba, y concretase la forma de comunicarse con el personal durante la misma. Antes de iniciar la fase de reposo, se tomaba una muestra de gases arteriales basales.
2. Fase de reposo previa al ejercicio (3 minutos): durante la cual el sistema obtenía los parámetros biológicos en reposo del paciente.
3. Fase de ejercicio sin carga (3 minutos): una orden verbal instaba al paciente a mantener un ritmo de pedaleo constante de 60 ciclos/seg, que tendría que mantener a lo largo de toda la prueba.
4. Fase de carga incremental: la magnitud de incremento de la carga se realizaba en función de las características del paciente, siendo de 20 W de inicio con incrementos de 10-20 W/min para un sujeto no entrenado, y pudiendo disminuirse en casos de patología conocida o sospechada.

Los criterios de finalización de la prueba incluían: la orden del facultativo en el caso de haberse cumplido las expectativas del estudio, la incapacidad de mantener un ritmo de pedaleo por encima de 40 ciclos/min, la aparición de algún síntoma (dolor precordial, mareo, vértigo, falta de

MÉTODO DE TRABAJO

coordinación, náuseas, palidez súbita, cianosis, sudoración fría, confusión mental o disnea severa), o signo (depresiones superiores a 1 mV en el segmento ST, inversión de la onda T, aparición de más de 3 extrasístoles ventriculares por minuto, taquicardia supra o ventricular, fibrilación auricular rápida sintomática, bloqueo auriculoventricular de 2º o 3er grado, bloqueo de rama, descenso de la presión arterial por debajo de la basal o de más de 20mmHg en PAS tras el aumento esperado con el ejercicio, PAS > 250 mmHg o PAD > 130 mmHg), o la aparición de cualquier defecto en el equipo que impidiese seguir una adecuada monitorización durante la prueba.

5. Fase de recuperación, en la que se confirmaba al paciente el fin de la prueba y se le instaba a no detener bruscamente el ejercicio, debiendo pedalear a baja velocidad un mínimo de 2 minutos para evitar los fenómenos hipotensivos o arritmias.
6. Fase de evaluación postejercicio: durante la que se evaluaba si el test se había realizado con un esfuerzo adecuado y se recogían las percepciones subjetivas del paciente. En caso de que el test se hubiese finalizado prematuramente a causa de un esfuerzo insuficiente del paciente, podía ser repetido tras un período de recuperación de 30-45 minutos.

D. Datos sobre tipo de cirugía y de complicaciones postoperatorias

En la ficha de consulta que se realizaba al paciente en la primera visita (*ver Anexos I y II*) se reflejaba posteriormente el tipo de cirugía al que había sido sometido el enfermo, la ocurrencia de complicaciones en el postoperatorio, y el tipo de complicación sufrida (cardiológicas, respiratorias u otras).

ESTUDIO ESTADÍSTICO

- Estudio descriptivo inicial para la valoración de la normalidad de las variables continuas.

MÉTODO DE TRABAJO

- Análisis de la relación entre las diversas variables recogidas (edad, IMC, PFR, comorbilidad) utilizando pruebas paramétricas o no, dependiendo de si se trata de variables continuas o categóricas, respectivamente.
- Análisis de los datos sobre ejercicio ambulatorio: análisis descriptivo y comparativo teniendo en cuenta las diversas variables que pueden influir sobre el ejercicio, empleando para su análisis pruebas paramétricas descriptivas, ANOVA, correlaciones y test de Student.
- Análisis de los parámetros espirométricos y la DLCO, y su relación con la actividad ambulatoria desarrollada mediante correlaciones y test de ANOVA.
- Análisis de los datos obtenidos de la prueba de esfuerzo y de sus posibles correlaciones con las diversas variables incluidas en el estudio.
- Desarrollo de un modelo predictivo mediante regresión lineal tomando como variable dependiente VO_{2max} en % ajustado al peso del paciente y en valores absolutos, y como variables independientes el número medio de pasos aeróbicos y las variables del paciente edad, FEV₁, FEV₁/FVC y DLCO. Se realiza un remuestreo mediante técnica de *bootstrap* con 1000 replicaciones para obtener unos valores más robustos de los coeficientes y sus errores estándar.
- Análisis descriptivo de la morbimortalidad y del tipo de cirugía realizado
- Análisis de la ocurrencia de morbimortalidad postoperatoria y su relación con los valores de VO_{2max} medidos y calculados según el modelo predictivo desarrollado. Para ello, utilizando una comparación con el test de la *T de Student*.
- Los cálculos se llevaron a cabo con el programa estadístico Stata 10.0.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Todos los pacientes que se incluyeron en el estudio fueron informados del objetivo de la investigación, y firmaron un consentimiento informado para el estudio, que había sido previamente aprobado por el Comité de Ética del Hospital.

Además se solicitó su autorización específica para utilizar los datos obtenidos de su actividad física diaria preoperatoria (*ver Anexo III*).

RESULTADOS

RESULTADOS

POBLACION ESTUDIADA

Tras su aceptación para ser intervenidos de un carcinoma pulmonar se incorporaron al estudio 63 pacientes.

- Se han excluido 11 pacientes que no pudieron realizar la prueba de esfuerzo por:
 - a. Problemas articulares, sobre todo en rodilla, que les impedía dar la pedalada con uniformidad (n=7 casos)
 - b. Por comorbilidad vascular, que es una contraindicación formal para realizar la prueba: presencia de aneurisma de aorta y TVP reciente en tratamiento (n=3 casos)
 - c. Por un cuadro vaso-vagal previo a la prueba (1 caso)
- 2 pacientes tuvieron problemas técnicos con el podómetro que impidieron la medición correcta de la actividad ambulatoria.

De esa forma, la población final de estudio es de 50 pacientes, de los cuales 9 son mujeres (15,3%).

ANÁLISIS DE LAS VARIABLES

A. Variables continuas

La tabla I presenta las características clínicas generales (variables continuas) de los pacientes. En el estudio de homogeneidad de la muestra todas las variables continuas mostraron un buen ajuste a la distribución normal (*Kolmogorof-Smirnov*; $p > 0.05$).

Datos descriptivos de las variables clínicas continuas

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Edad	50	38	80	63,74	9,823
IMC	50	17,16	45,90	26,2035	5,17453
FVC	50	1,68	5,18	3,3710	,84226
FVCperc	50	54,00	145,00	99,7120	20,51586
FEV1	50	1,11	4,06	2,3375	,73382
FEV1perc	50	39,00	140,00	88,0366	23,41159
DLCO	50	39,00	122,30	80,9160	22,63178
N válido (según lista)	50				

Tabla I. Resumen de las variables clínicas continuas incluidas en el estudio

RESULTADOS

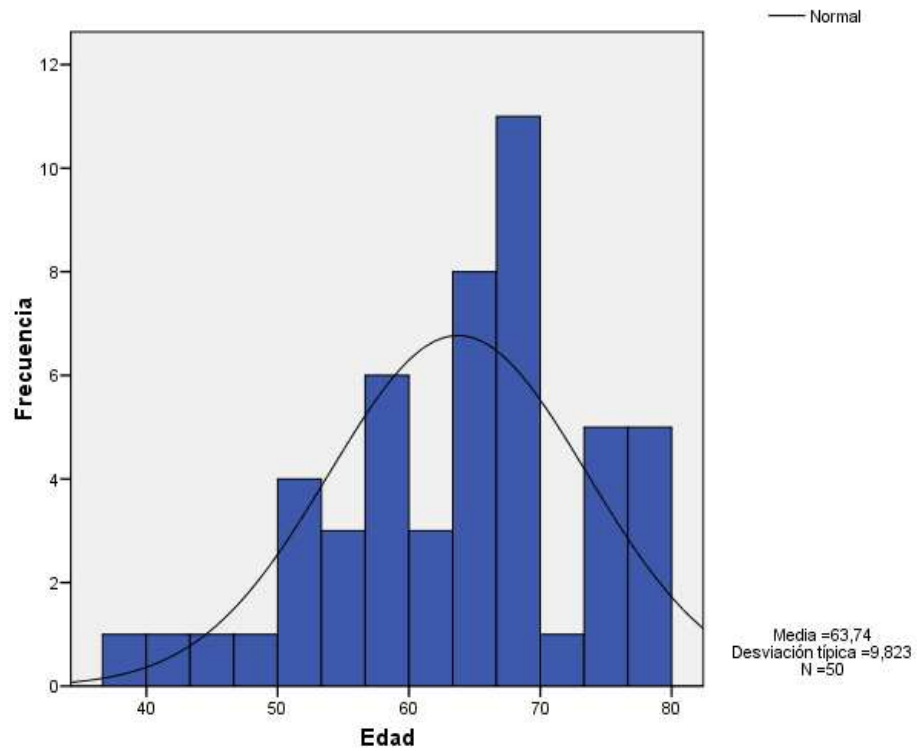


Gráfico 1. Distribución de la variable edad y ajuste a la normalidad.

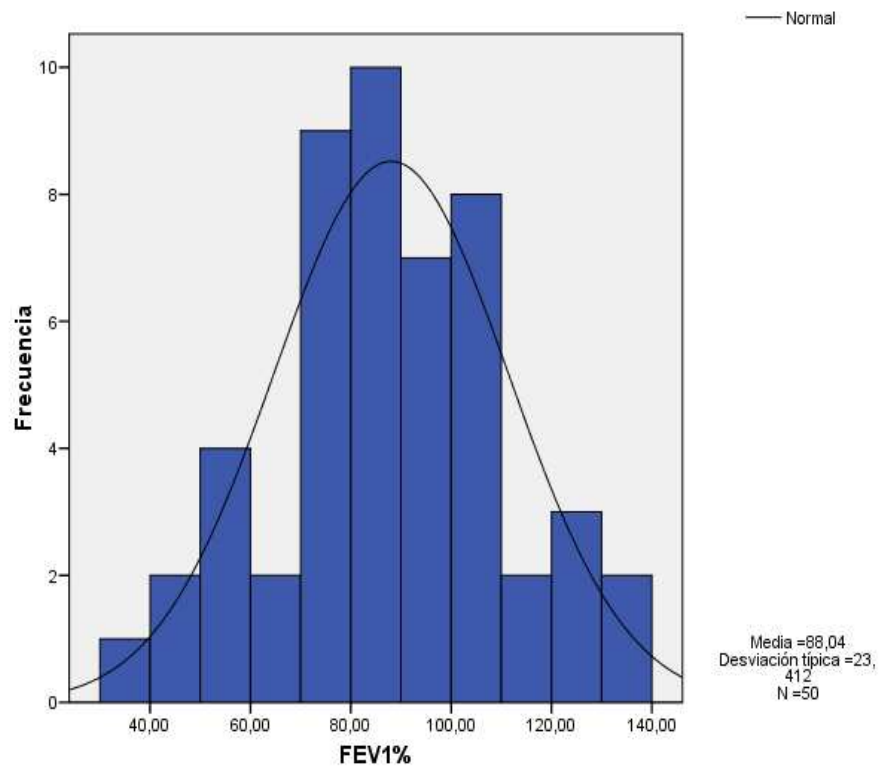


Gráfico 2: Distribución de la variable FEV1% y ajuste a la normalidad

RESULTADOS

En relación a la edad, el 25% de los pacientes tiene más de 69 años, y otro 25% tiene menos de 58 años. Hay dos pacientes especialmente jóvenes de 38 y 41 años (pacientes 6 y 8). Respecto al IMC, el 75% de los pacientes está por debajo del valor 27,8. En la serie destacan dos pacientes con un IMC especialmente alto de 39,7 y 45,9 (pacientes 23 y 30). Evaluando la función pulmonar, el 20% de los pacientes tiene un Índice de Tiffenau obstructivo. El 25% de la serie tiene un FEV₁% por debajo del 72,5% y el 10% inferior a 54,1%.

B. Variables categóricas

La descripción de la comorbilidad que presentaban los pacientes incluye 10 (20%) con EPOC y tratamiento broncodilatador preoperatorio, 11 (18,6%) en tratamiento por HTA, 4 (6,8%) seguían tratamiento para cardiopatía isquémica, 6 (10,2%) por DM. Ningún paciente presentó valvulopatía cardíaca, insuficiencia renal que requiriera diálisis, ni patología arterial periférica que requiriera tratamiento.

C. Relaciones entre variables

Al dividir la población en dos grupos según el valor de la media de edad se observa que no existen diferencias estadísticamente significativas entre la comorbilidad que presenta el grupo de edad por debajo de la media y la que presenta el grupo con más edad que la media:

	HTA		DM		CI	
	No	Si	No	SI	No	Si
Menores	17	3	18	2	19	1
Mayores	22	8	26	4	27	3
	$X^2=0.95$		$X^2=0.13$		$X^2=0.41$	
	p=0,48		p=0.12		p=0.64	

Tabla II. Análisis de la presencia o ausencia de comorbilidad según grupos de edad (mayores o menores que la media de la distribución de la edad)

RESULTADOS

Siguiendo el mismo criterio de comparación, se observa que no existen diferencias en los parámetros respiratorios entre ambos grupos. Se han utilizado para la comparación sólo los valores porcentuales de las variables espirométricas que tienen en cuenta el sexo, la edad y la altura del paciente.

	FVC(%)	FEV1(%)	DLCO
	Media ± DS	Media ± DS	Media ± DS
Menores	100 ± 16,8	89,7 ± 22,8	86,7 ± 22,3
Mayores	99,02 ± 22,9	86,9 ± 24,1	77,1 ± 22,3
	p=0,77	p=0,68	p=0,14

Tabla III: datos comparativos de la función respiratoria de los pacientes dependiendo de su tramo de edad

ANÁLISIS DE LOS DATOS SOBRE EJERCICIO AMBULATORIO

Los pacientes llevaron el podómetro entre 7 y 41 días. La mediana fue de 27 días.

Para el análisis de los datos del podómetro se realizó una revisión caso por caso y día a día de la actividad registrada. No se incluyeron para el cálculo de las medias de los parámetros aquellos días en los que no se había registrado ninguna actividad porque el paciente no se había colocado el podómetro.

Los datos que se analizan corresponden a las medias de ejercicio realizadas a lo largo de los días de posesión del podómetro.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Pasos Totales/día	50	821,60	20471,40	9258,9194	4939,433
Pasos Aerobicos/día	50	,00	10904,50	3713,7560	3035,099
Tiempo pasos aerobicos/día (min)	50	,00	103,50	35,2024	27,94742
Distancia recorrida/día (Km)	50	,37	12,87	5,7151	3,27409
N válido (según lista)	50				

Tabla IV: Estadísticos descriptivos de la actividad registrada con el podómetro

Entendemos por:

RESULTADOS

- Pasos totales/día (“*Totalsteps*”): el número de pasos medio dados a lo largo del día independientemente del ritmo con el que se dieron
- Pasos Aeróbicos/día (“*Aerosteps*”): el número de pasos medio dados en ritmo aeróbico, es decir, dando más de 60 pasos por minuto durante al menos 10 minutos seguidos.
- Tiempo pasos aeróbicos/día (“*Time*”): el número de minutos medio diario en los que la actividad ambulatoria se realizó en modo aeróbico
- Distancia recorrida (“*Distance*”): la distancia media que el paciente recorre cada día independientemente del ritmo con el que se realizó

En el estudio de ajuste a la normalidad, todas las variables se ajustaron a una distribución normal (*Kolmogorof-Smirnov*; $p>0.6$)

1. FACTORES MODULADORES DE LA ACTIVIDAD

1.a. Sexo

En la siguiente tabla (Tabla V) se muestra la actividad ambulatoria registrada según el sexo del paciente. Hay que recordar que la serie sólo incluye 9 mujeres.

	Sexo	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Pasos Totales/día	Varón	41	9065,1107	5120,34724	799,66389
	Mujer	9	10141,83	4156,73999	1385,58000
Pasos Aerobicos/día	Varón	41	3525,4683	3085,47817	481,87073
	Mujer	9	4571,5111	2795,02026	931,67342
Tiempo pasos aerobicos/día (min)	Varón	41	33,8310	28,89814	4,51313
	Mujer	9	41,4500	23,55672	7,85224
Distancia recorrida/día (Km)	Varón	41	5,6394	3,38880	,52924
	Mujer	9	6,0600	2,84165	,94722

Tabla V: Datos de actividad según el sexo del paciente

En el análisis no se encuentran diferencias significativas entre los dos grupos, tal y como patente en la tabla VI.

RESULTADOS

Análisis de los datos de actividad según el sexo de los pacientes

		Prueba de Levene	Prueba T para la igualdad de medias		
		Sig.	Sig. (bilateral)	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
				Inferior	Superior
Pasos Totales/día	Se han asumido varianzas iguales	,430	,559	-4757,16	2603,726
Pasos Aerobicos/día	Se han asumido varianzas iguales	,589	,354	-3295,28	1203,194
Tiempo pasos aerobicos/día (min)	Se han asumido varianzas iguales	,273	,465	-28,40066	13,16261
Distancia recorrida/día (Km)	Se han asumido varianzas iguales	,503	,731	-2,86591	2,02469

Tabla VI: Análisis de datos de actividad según el sexo de los pacientes

1.b. Edad

En esta serie la edad no muestra influencia en la actividad registrada. Ni sobre el número de pasos totales medios diarios (ANOVA; $p=0,807$), ni sobre la actividad aeróbica media (ANOVA; $p=0,841$), tampoco sobre el tiempo medio de actividad aeróbica diaria (ANOVA; $p=0,812$) ni sobre la distancia recorrida (ANOVA; $p=0,83$).

A continuación se muestran los gráficos (gráficos 3, 4, 5 y 6) de las correlaciones entre la edad y los parámetros de actividad ambulatoria registrados.

RESULTADOS

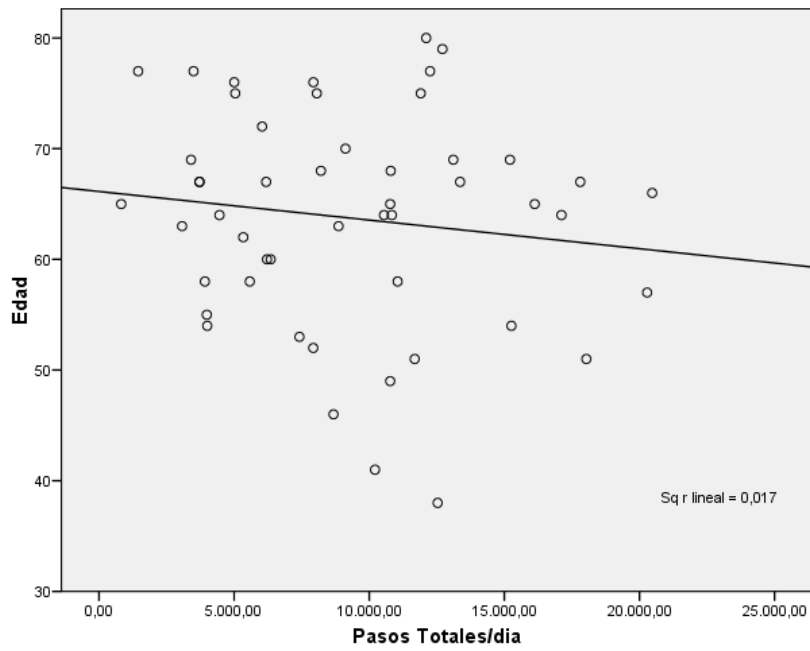


Gráfico 3: muestra la muy débil correlación existente entre la edad y el número medio de pasos totales de los pacientes ($r^2=0,017$)

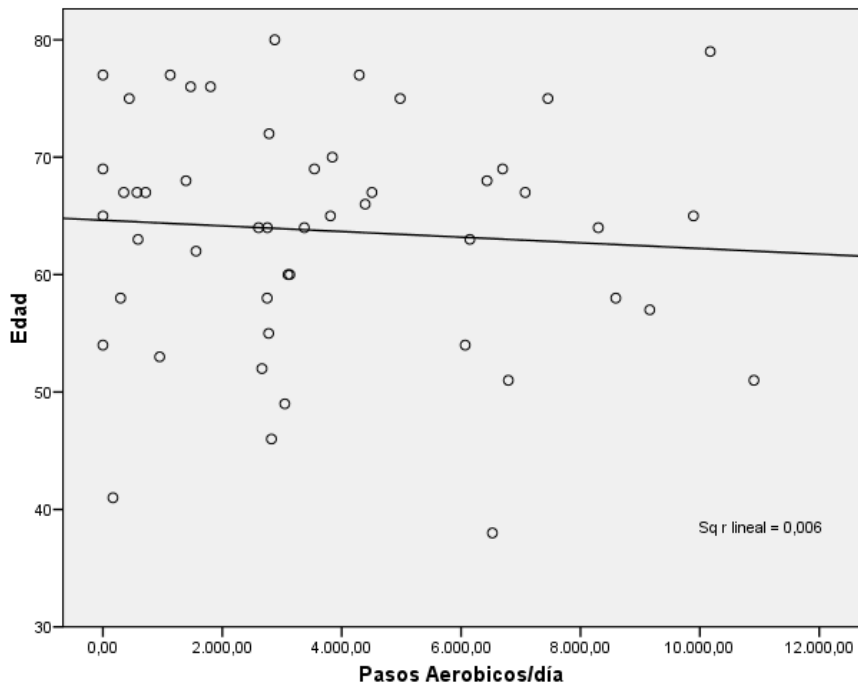


Gráfico 4: correlación entre la edad y número medio de pasos aeróbicos/día. ($r^2=0,006$)

RESULTADOS

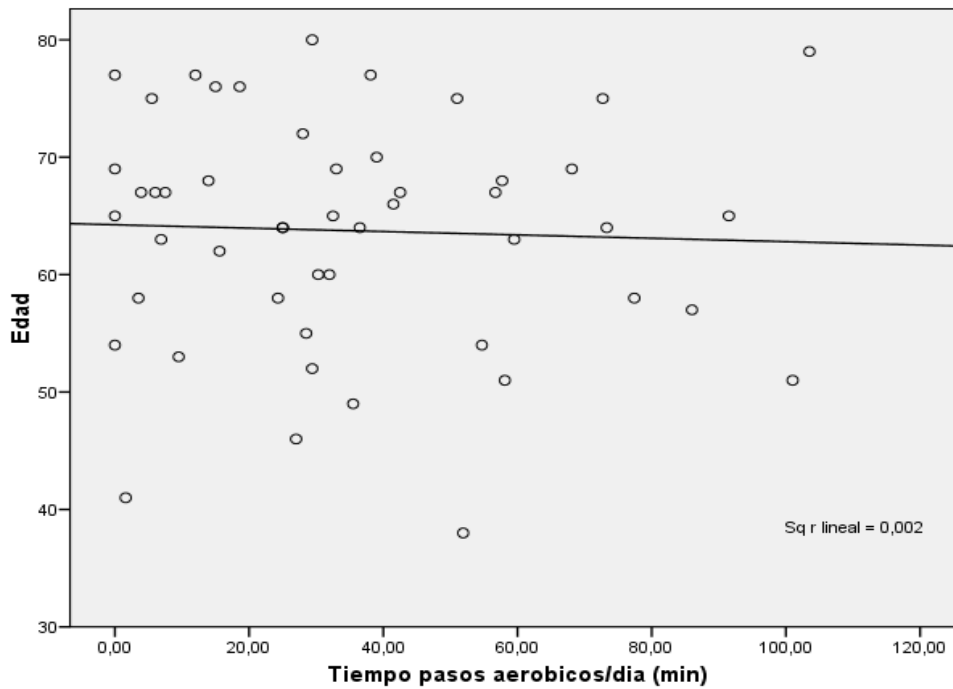


Gráfico 5: el análisis de la correlación entre edad y tiempo de actividad aeróbica media por día muestra una relación todavía menor ($r^2=0,002$)

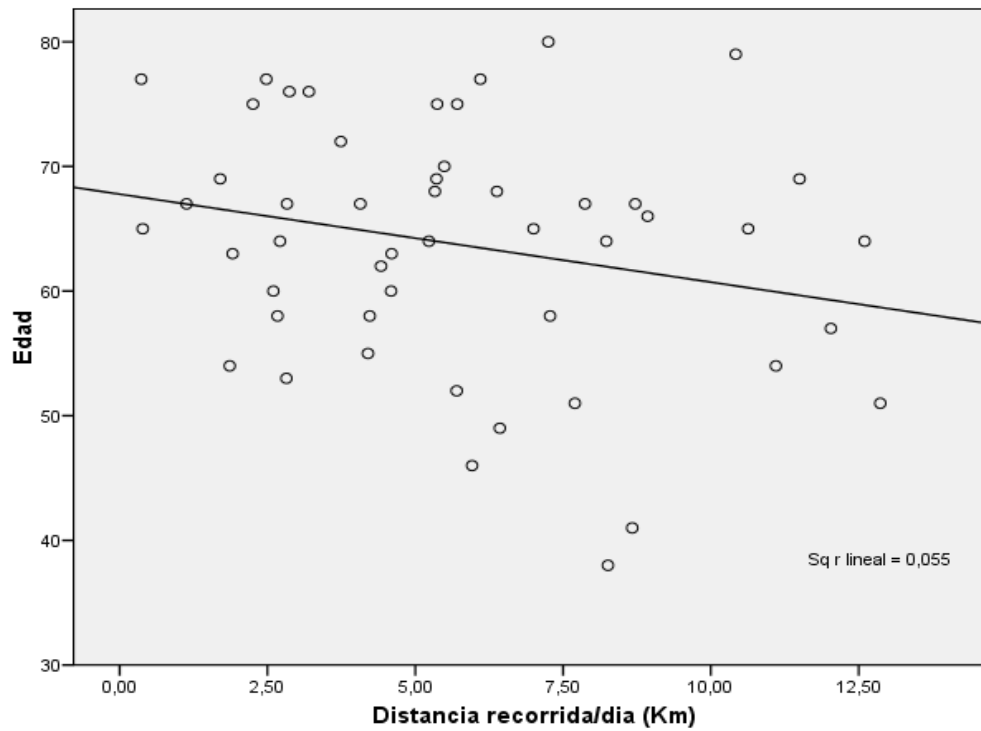


Gráfico 6: correlación existente entre edad y distancia media recorrida por día. De entre todas las variables de actividad recogidas, ésta es la que muestra la relación más cercana y no puede hablarse más que de una correlación muy débil ($r^2=0,055$)

RESULTADOS

1.c. IMC

De nuevo, ninguna de las variables de actividad registradas muestra diferencias dependiendo de la variación del IMC de paciente (ANOVA; en todos los casos $p > 0,5$).

1.d. Comorbilidad

En el estudio no se encuentran diferencias en la actividad registrada dependiendo de la presencia o ausencia de alguna o varias de las enfermedades recogidas (Tablas VII y VIII).

	Comorbilidad	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Pasos Totales/día	No	34	9189,1941	4925,39759	844,69872
	Si	16	9407,0856	5127,83555	1281,95889
Pasos Aerobicos/día	No	34	3609,8618	2767,02923	474,54160
	Si	16	3934,5313	3629,22972	907,30743
Tiempo pasos aerobicos/día (min)	No	34	34,2279	25,02284	4,29138
	Si	16	37,2731	34,16457	8,54114
Distancia recorrida/día (Km)	No	34	5,6735	3,25634	,55846
	Si	16	5,8034	3,41719	,85430

Tabla VII: Datos de actividad según la presencia o ausencia de comorbilidad

Análisis de los datos de actividad dependiendo de la presencia o ausencia de comorbilidad

		Prueba de Levene	Prueba T para la igualdad de medias		
		Sig.	Sig. (bilateral)	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
				Inferior	Superior
Pasos Totales/día	Se han asumido varianzas iguales	,480	,886	-3259,33	2823,550
Pasos Aerobicos/día	Se han asumido varianzas iguales	,269	,728	-2191,55	1542,211
Tiempo pasos aerobicos/día (min)	Se han asumido varianzas iguales	,238	,723	-20,23474	14,14437
Distancia recorrida/día (Km)	Se han asumido varianzas iguales	,879	,897	-2,14600	1,88619

Tabla VIII: Análisis de los datos de actividad dependiendo de la presencia o ausencia de comorbilidad

2. ANÁLISIS DEL EJERCICIO AERÓBICO REALIZADO

RESULTADOS

Como se ha descrito anteriormente, el número medio de pasos aeróbicos/día es de $3713,75 \pm 3035,1$ (rango: 0 – 10904,5). Para conocer mejor la distribución de la actividad de los pacientes podemos dividir la serie en cuartiles,

Pasos Aerobicos/día		
N	Válidos	50
Percentiles	25	1082,3750
	50	2962,5000
	75	6218,1250

y ver la distribución por frecuencias de los datos de actividad (Gráfico 7).

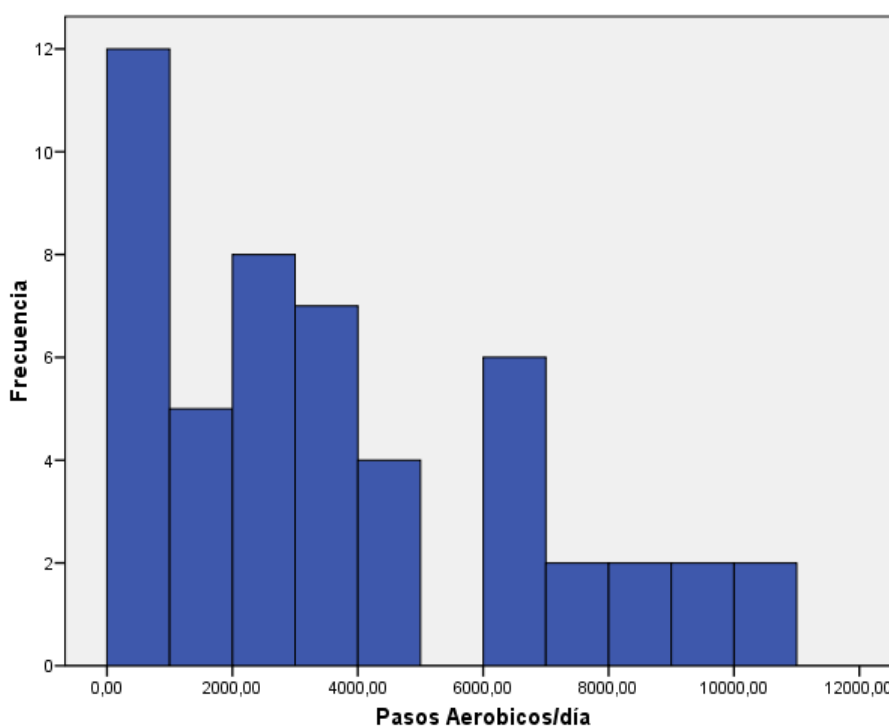


Gráfico 7: distribución por frecuencias de los datos de actividad

Se encuentran aquí 12 pacientes que desarrollan menos de 1000 pasos/día en régimen de actividad aeróbica. De ellos, según las tablas de frecuencias, 4 no desarrollan ninguna actividad aeróbica a lo largo de los días de posesión del podómetro. Corresponden a los pacientes 3, 30, 34 y 44 de la base de datos.

3. PROPORCIÓN DE EJERCICIO AERÓBICO REALIZADO

RESULTADOS

Según los datos adquiridos, la proporción media de pasos aeróbica respecto a los pasos totales dados es del $35,82 \pm 22,74\%$ (rango 0-92,5%).

No se encuentran diferencias en la proporción de actividad aeróbica según los dos tramos de edad (mayores y menores que la media) (*T student* $p=0,386$) (Gráfico 8), ni por tramos de IMC (mayor y menor que la media) (*T student* $p=0,245$) (Gráfico 9), ni por la presencia o ausencia de alguno de los factores de comorbilidad analizados (*T student*; $p=0,907$).

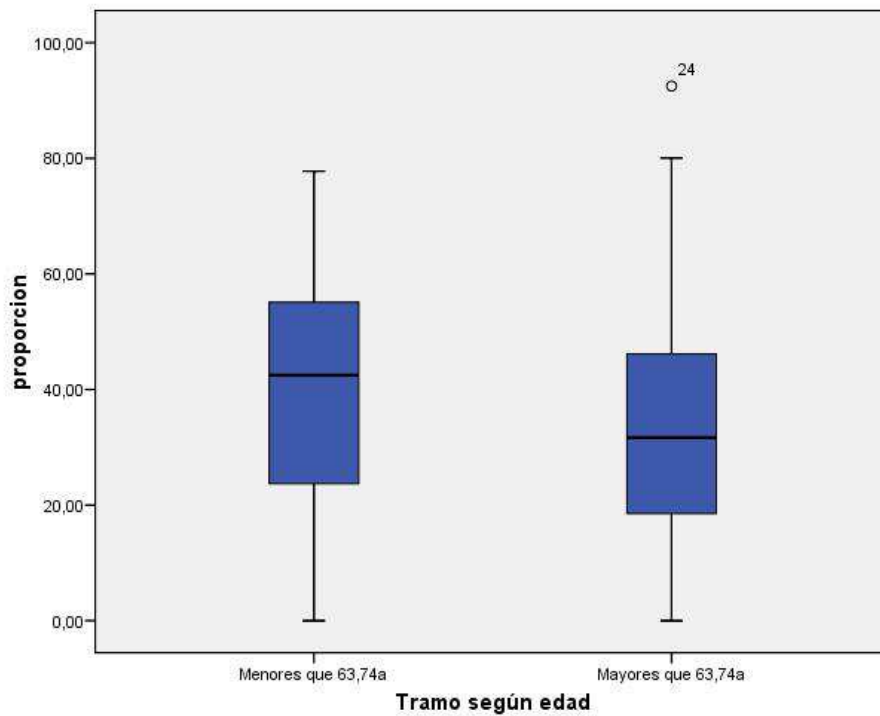


Gráfico 8. Proporción de actividad aeróbica frente a la total registrada según la edad de los pacientes: mayor o menor que la media de la distribución de la edad.

RESULTADOS

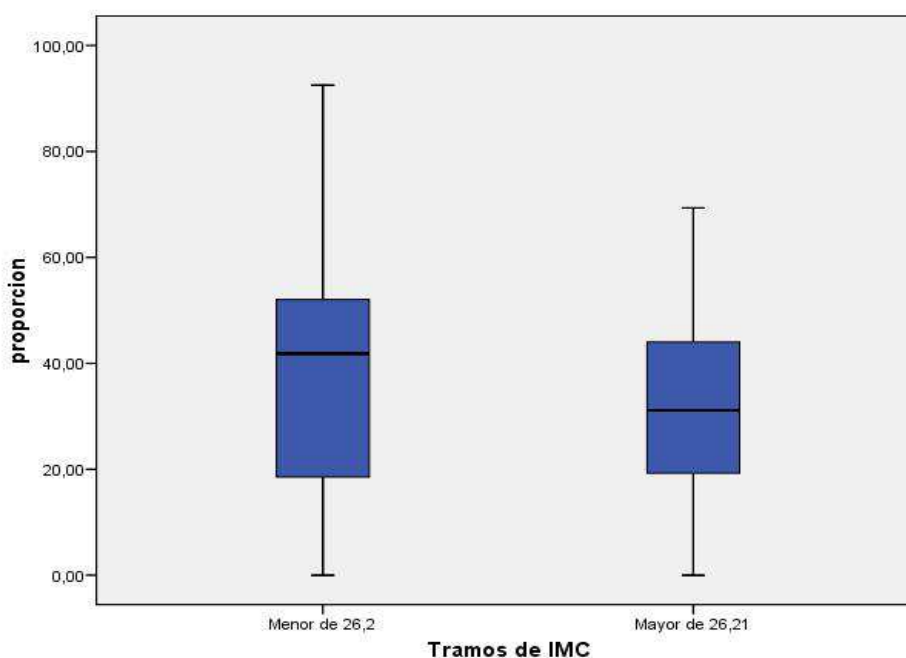


Gráfico 9: proporción de actividad aeróbica registrada respecto a la total según el IMC de los pacientes: mayor o menor que la media de la distribución del índice de masa corporal.

4. RELACIÓN DE LOS PARÁMETROS ESPIROMÉTRICOS Y LA ACTIVIDAD AMBULATORIA DESARROLLADA

En la serie sólo el 20% de los pacientes asocia EPOC.

En una primera aproximación no se encuentra ninguna relación estadísticamente significativa entre los pasos totales/día, el número de pasos aeróbicos/día, el tiempo de actividad aeróbica/día y la distancia recorrida/día con la FVC% (ANOVA; $p=0,243$ en todos los casos), ni tampoco con la variable FEV1% (ANOVA; $p>0,275$ en todos los casos).

Sin embargo, se demuestra la existencia de una correlación directa o positiva entre los valores de FEV1% y los pasos totales registrados/día (C de Pearson; $p=0,019$) (gráfico 10) y especialmente con la distancia recorrida/día (C de Pearson; $p=0,004$) (gráfico 11) aunque ambas muestran un ajuste muy débil: $R^2=0,11$ para la primera y $R^2=0,164$ para la segunda.

RESULTADOS

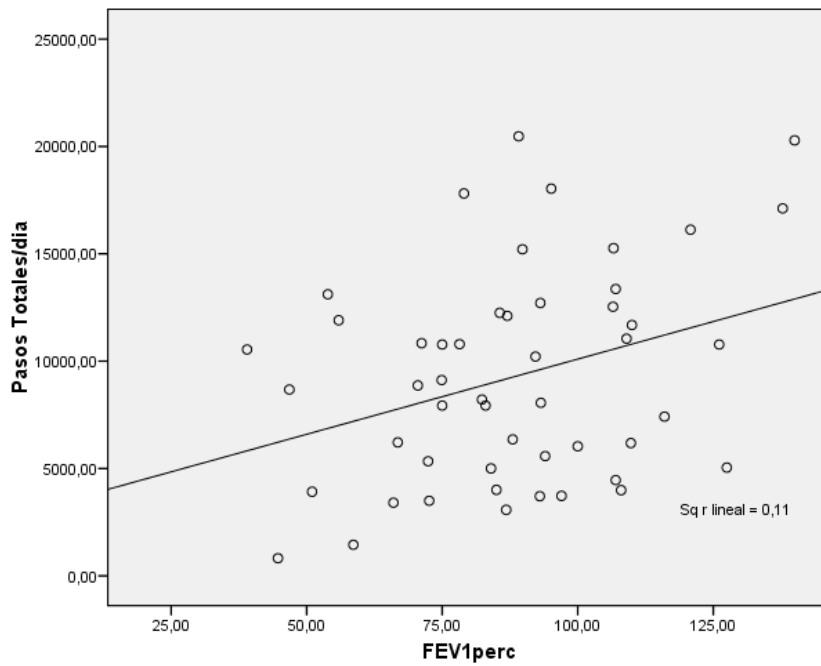


Gráfico 10: correlación entre FEV1% y número medio de pasos totales/día

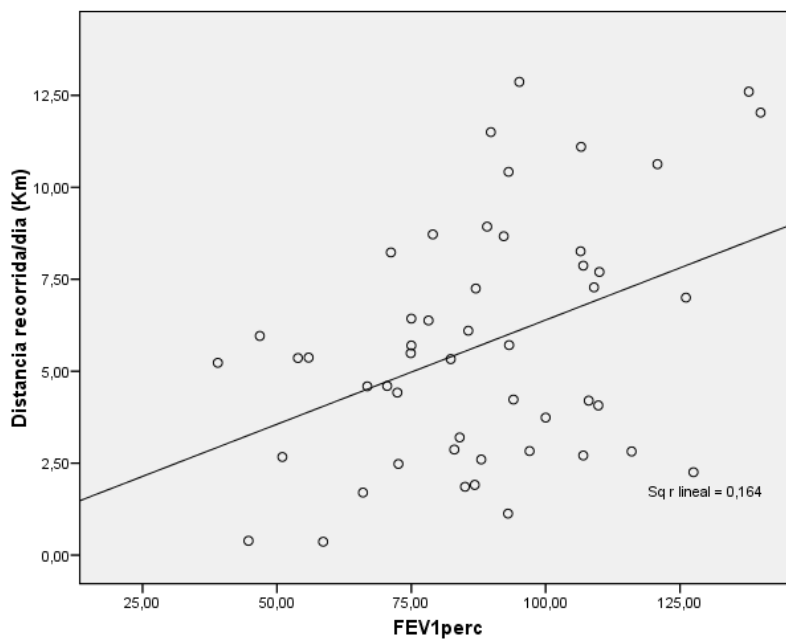


Gráfico 11: correlación entre FEV1% y la distancia media recorrida/día

5. RELACIÓN ENTRE LA DLCO% Y LA ACTIVIDAD AMBULATORIA REGISTRADA

RESULTADOS

En esta serie existe una correlación directa entre la DLCO% y el FEV1% que presentan los pacientes (C de Pearson; $p=0,002$). Se trata nuevamente de una relación muy débil, pues presenta una $R^2=0,187$.

No se encuentra una correlación significativa entre DLCO% y edad (C de Pearson; $p=0,131$) ni con la presencia o ausencia de comorbilidad (C de Pearson; $p=0,712$).

Al analizar las correlaciones entre DLCO y las variables de actividad encontramos que la DLCO está significativamente relacionada con todos los parámetros de actividad registrados (Tabla XI), aunque de forma débil. La correlación más fuerte es la que registran DLCO% y la distancia media recorrida en un día (Km) (C de Pearson $0,334$; $p=0,009$) con todo, una relación leve-moderada.

El otro dato destacable de este análisis es la elevada relación que existe entre los diferentes parámetros de actividad registrados lo que hará que para estudios posteriores sólo se utilice una de las variables registradas.

		DLCO	Pasos Totales/día	Pasos Aerobicos/día	Tiempo pasos aerobicos/día (min)
DLCO	Correlación de Pearson	1			
	Sig. (bilateral)				
	N	50			
Pasos Totales/día	Correlación de Pearson	,325(*)	1		
	Sig. (bilateral)	,021			
	N	50	50		
Pasos Aerobicos/día	Correlación de Pearson	,298(*)	,770(**)	1	
	Sig. (bilateral)	,036	,000		
	N	50	50	50	
Tiempo pasos aerobicos/día (min)	Correlación de Pearson	,287(*)	,760(**)	,993(**)	1
	Sig. (bilateral)	,043	,000	,000	
	N	50	50	50	50
Distancia recorrida/día (Km)	Correlación de Pearson	,364(**)	,915(**)	,821(**)	,816(**)
	Sig. (bilateral)	,009	,000	,000	,000
	N	50	50	50	50

* La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral)

Tabla IX: análisis de correlación entre DLCO% y variables de actividad.

RESULTADOS

ANÁLISIS DE LOS DATOS OBTENIDOS DE LA PRUEBA DE ESFUERZO

Los 50 pacientes desarrollaron la prueba de esfuerzo según el protocolo y completaron los 9 minutos de ejercicio. En un paciente por un error transitorio en el sistema no fue posible calcular el $VO_{2\text{pico}}$.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
$VO_{2\text{max}}$	50	10,80	31,20	20,0548	4,62403
$VO_{2\text{pico}}\%$	49	54,00	116,00	82,6327	16,29761

Tabla X: Datos descriptivos de las variables de la prueba de esfuerzo

El 25% de los pacientes desarrolló un $VO_{2\text{max}}$ por debajo de 16,2 ml/kg/min o del 70% del $VO_{2\text{pico}}$.

Se han analizado las posibles correlaciones entre las variables registradas de función pulmonar y actividad aeróbica con los datos $VO_{2\text{max}}$ y $VO_{2\text{pico}}$.

En esta serie la $VO_{2\text{max}}$ muestra una relación significativa con la edad ($r = -0,518$; $p = 0,000$), con el IMC ($r = -0,395$; $p = 0,005$), con el número de pasos totales/día ($r = 0,389$; $p = 0,005$), y con la distancia recorrida/día ($r = 0,406$; $p = 0,03$), pero no con FEV₁% ($r = 0,140$; $p = 0,332$), ni con la DLCO ($r = 0,214$; $p = 0,136$), ni con los pasos aeróbicos/día ($r = 0,151$; $p = 0,295$), ni con el tiempo de actividad aeróbica ($r = 0,117$; $p = 0,417$).

La $VO_{2\text{pico}}$ muestra una correlación significativa con la DLCO ($r = 0,457$; $p = 0,001$) con el número de pasos totales/día ($r = 0,383$; $p = 0,007$) y con la distancia media recorrida ($r = 0,303$; $p = 0,034$); sin embargo, no muestra correlación ni con la edad, el IMC, el FEV₁%, los pasos de actividad aeróbica ni el tiempo de actividad aeróbica.

Tras el análisis de las correlaciones entre variables, para el desarrollo de la valoración final utilizando la regresión lineal donde el $VO_{2\text{max}}$ y la $VO_{2\text{pico}}$ van a ser las variables dependientes, se incluirán aquellas variables que hayan mostrado la mayor correlación con la variable dependiente y que no muestren colinearidad entre ellas.

Modelo 1:

Variable dependiente: $VO_{2\text{max}}$

Variables independientes: Edad y Distancia recorrida/día

RESULTADOS

	β	IC 95%	p
Edad	0,670	0,167 – 0,260	0,000
Distancia	0,329	0,573 – 1,485	0,000

$R^2 = 0,927$ $p = 0,000$

Modelo 2:

Variable dependiente: VO_{2max}

Variables independientes: Edad, DLCO y Distancia recorrida

	β	IC 95%	p
Edad	0,424	0,064 – 0,206	0,000
DLCO	0,361	0,025 – 0,152	0,007
Distancia	0,216	0,179 – 1,171	0,009

$R^2 = 0,937$ $p = 0,000$

Modelo 3:

Variable dependiente: VO_{2pico}

Variable independiente: DLCO

	β	IC 95%	p
DLCO	0,457	0,896 – 1,038	0,000

$R^2 = 0,940$ $p = 0,000$

Modelo 4:

Variable dependiente VO_{2pico}

Variable independiente: Edad, DLCO, Sexo

	β	IC 95%	p
Edad	0,373	0,27 – 0,704	0,000
DLCO	0,390	0,229 – 0,549	0,000
Sexo	0,245	6,49 – 26,6	0,002

$R^2 = 0,974$ $p = 0,000$

RESULTADOS

Ninguna de las variables de actividad ambulatoria muestra ninguna relación con la variabilidad de la $VO_{2\text{pico}}$, ni aporta ninguna mejoría al ajuste de la variación de sus datos. Por ello no se van a realizar análisis posteriores de la variable $VO_{2\text{pico}}$.

A continuación se expone un análisis del modelo 2, que es el que muestra mejor ajuste a los valores de $VO_{2\text{max}}$:

Si observamos la representación gráfica de los datos de $VO_{2\text{max}}$ calculados según el modelo frente a los medidos en una CPET, la gráfica presenta este aspecto (Gráfico 12):

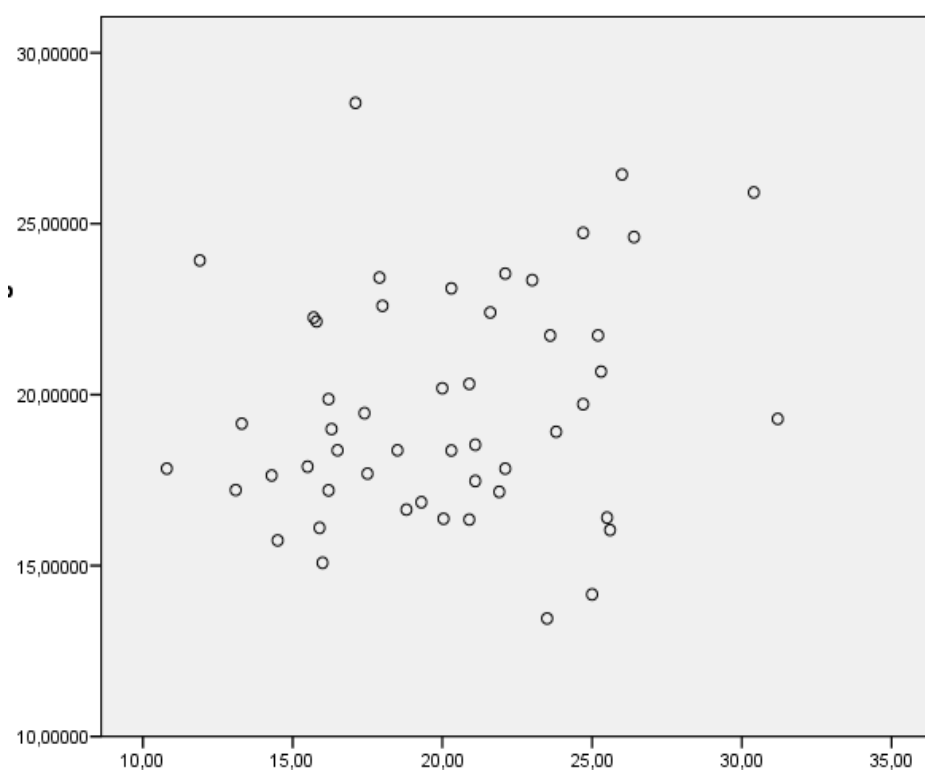


Gráfico 12: relación entre los valores de $VO_{2\text{max}}$ obtenidos mediante nuestro modelo (eje de ordenadas) frente a los obtenidos mediante CPET (eje de abcisas)

Destacan 9 casos donde el valor calculado es muy diferente del observado: en 4 pacientes el valor medido es muy superior al calculado, y en 5 el valor calculado es muy superior al medido.

Para observar mejor la distribución de los casos extremos frente a la nube de puntos más compacta central, véase la representación del Gráfico 13:

RESULTADOS

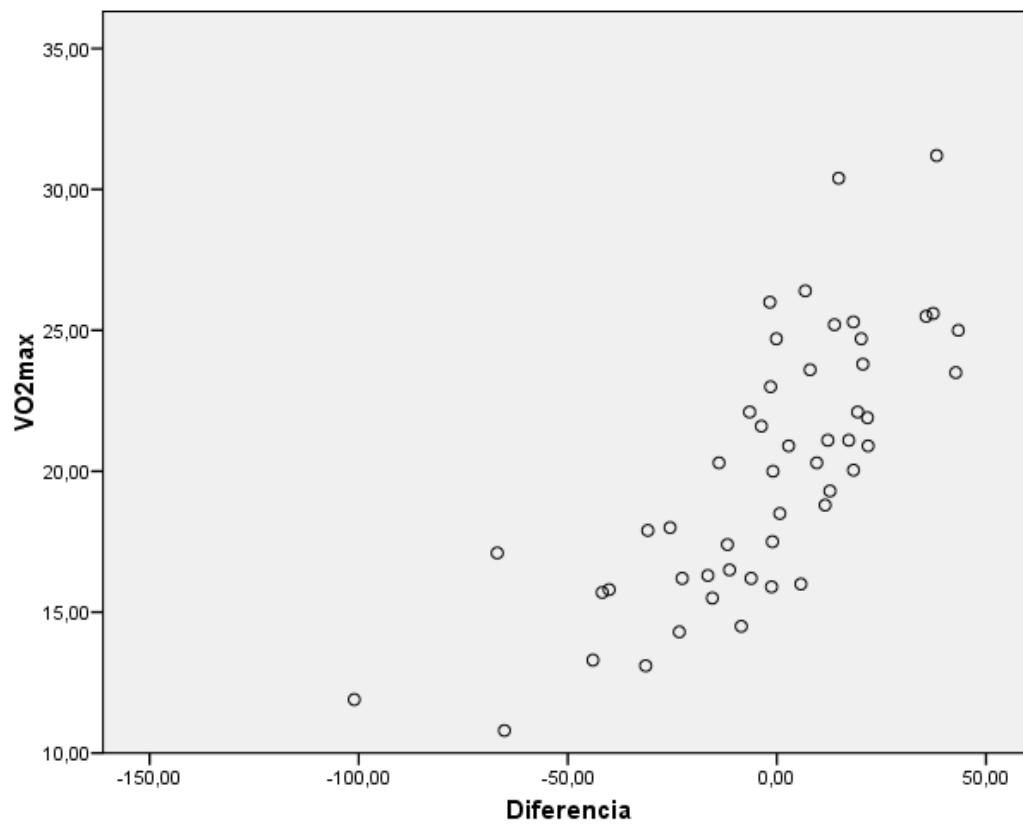


Gráfico 13: Representación de los casos extremos, donde “Diferencia” es la resta del valor obtenido menos el calculado dividido entre el obtenido y multiplicado por 100.

RESULTADOS

En la tabla siguiente se desglosan los datos de los pacientes que muestran datos extremos:

	Edad	DLCO	Distancia	VO2 medido	VO2 estimado	Diferencia
Paciente A	70	52,7	5,49	10,8	17,8	7,04
Paciente B	65	90	10,63	11,9	23,9	12,03
Paciente C	60	83	2,6	13,1	17,2	4,11
Paciente D	77	96	0,37	13,3	19,15	5,85
Paciente E	75	41,1	5,71	14,3	17,6	3,34
Paciente F	58	43	2,67	23,5	13,4	10,5
Paciente G	69	39	5,36	25,5	16,4	9,1
Paciente H	55	65,2	4,2	25,6	16,04	9,56
Paciente I	38	97	8,26	31,2	19,29	11,91

Tabla XI: Desglose de datos de los pacientes que muestran valores más extremos

Destaca que sólo uno de los pacientes del grupo que casi no mostraba actividad ambulatoria diaria (paciente D), hizo un ejercicio de laboratorio acorde con la actividad diaria. No obstante, el modelo le calcula un VO₂ más alto, que es más acorde con el que puede desarrollar gracias a la DLCO que presenta. Este paciente fue sometido a una lobectomía superior izquierda y presentó como complicación postoperatoria una fuga aérea prolongada.

RESULTADOS

Las diferencias que se observan entre el VO₂ medido y el calculado son mayores en el grupo en que el modelo infraestima el valor del VO₂ respecto al grupo en el que lo supraestima, donde el error es clínicamente más importante.

ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS SOBRE MORBIMORTALIDAD

1. DESCRIPCIÓN DEL TIPO DE CIRUGÍA

Todos los pacientes fueron intervenidos a través de toracotomías sin sección muscular, a las que se asoció una incisión auxiliar de 2 cm.

Los tipos de cirugía fueron codificados como se describe a continuación:
0=segmentectomía atípica (*wedge resection*), 1=segmentectomía típica, 2=lobectomía, y 3=neumonectomía.

Nueve pacientes (18%) fueron sometidos a una toracotomía con resección pulmonar típica, en 2 (4%) se realizó una segmentectomía atípica, en 38 (76%) se realizó una lobectomía, y en un único paciente se practicó una neumonectomía.

2. ANÁLISIS DE LA MORBI-MORTALIDAD

La mortalidad de la serie es del 0%.

En cuanto a la morbilidad, 13 pacientes (26%) sufrieron algún tipo de complicación.

Las complicaciones han sido codificadas atendiendo a su origen en:
1=complicaciones de tipo respiratorio (neumonía, empiema, bronquitis aguda), 2=de tipo cardiológico (arritmias), o 3=técnicas (fuga aérea prolongada, hemotórax).

		tipocompl			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	1	6	12,0	46,2	46,2
	2	1	2,0	7,7	53,8
	3	6	12,0	46,2	100,0
	Total	13	26,0	100,0	
	Sin comp	37	74,0		
Total		50	100,0		

Tabla X: Desglose de la ocurrencia de complicaciones postoperatorias

RESULTADOS

Las complicaciones no se relacionan de una manera significativa con el tipo de cirugía realizada ($\chi^2 = 0,540$).

3. ANÁLISIS DE LA OCURRENCIA DE MORBILIDAD POSTOPERATORIA EN RELACIÓN A LOS DATOS DE CONSUMO DE OXÍGENO MEDIDOS Y ESTIMADOS

Se analizan las dos variables de consumo de oxígeno, y ambas se distribuyen siguiendo una curva normal: VO₂max medido (*Kolmogorov-Smirnov* p=0,198) y el VO₂max calculado según el modelo 2 (*Kolmogorov-Smirnov* p=0,200).

Los valores referidos a la aparición de complicaciones postoperatorias presentan una gran amplitud de medias y rangos.

	SIN COMPLICACIÓN	CON COMPLICACIÓN
CONSUMO O ₂ MEDIDO	20,39 +/- 4,70 (11,90 - 31,20)	19,08 +/- 4,42 (10,80 - 25,50)
CONSUMO O ₂ ESTIMADO	20,10 +/- 3,47 (14,15 - 28,53)	18,30 +/- 2,7 (13,45 - 24,78)

Tabla XI: Relación entre los valores de consumo de oxígeno obtenidos mediante prueba de esfuerzo y el estimado mediante el modelo de predicción y la aparición de complicaciones globales (técnicas, cardiológicas y respiratorias). Datos: media ± DS (Rango)

Al analizar las diferencias entre los grupos se encuentra que no existen diferencias significativas entre los valores de los grupos que no han sufrido frente a los que han sufrido complicaciones (*Tstudent* en ambos casos p>0,05).

Ninguna de las dos variables de VO₂ (medido y estimado) muestra una relación estadísticamente significativa con la ocurrencia de complicaciones globales. Sin embargo, se puede ver una tendencia hacia la significación mayor en los datos de consumo de oxígeno calculado mediante el modelo 2 con los datos sobre actividad física diaria frente a los obtenidos mediante la prueba de esfuerzo (p= 0,09).

RESULTADOS

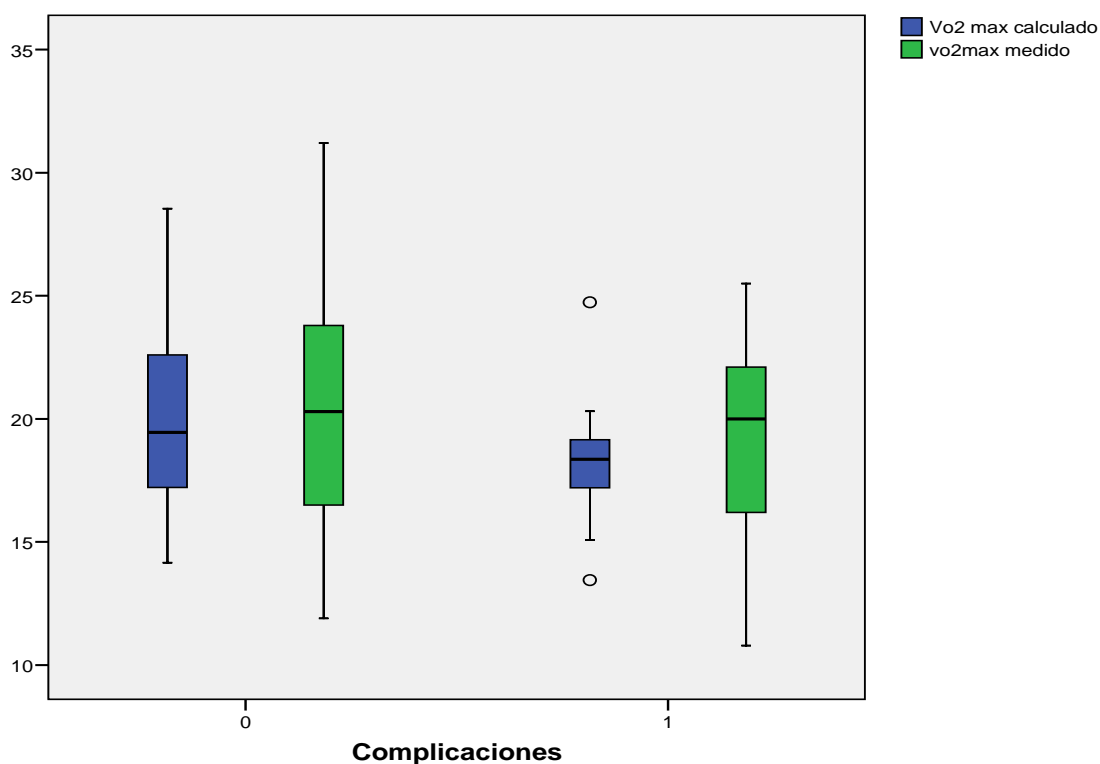


Gráfico 13: Representación de la relación entre los valores de consumo de oxígeno obtenidos mediante prueba de esfuerzo (verde) y el estimado mediante el modelo de predicción (azul) y la aparición de complicaciones postoperatorias globales

4. ANÁLISIS DE LA OCURRENCIA DE MORBILIDAD

CARDIORRESPIRATORIA POSTOPERATORIA EN RELACIÓN A LOS DATOS DE CONSUMO DE OXÍGENO MEDIDOS Y ESTIMADOS

Resulta especialmente interesante conocer el comportamiento de ambos métodos de estimación del consumo de oxígeno ante la aparición de complicaciones de tipo cardiorrespiratorio, ya que son dependientes de manera directa del paciente.

	SIN COMPLICACIÓN	CON COMPLICACIÓN
CONSUMO O ₂ MEDIDO	19,93 +/- 4,83 (10,80 - 31,20)	20,84 +/- 3,15 (16 - 25,50)
CONSUMO O ₂ ESTIMADO	20,04 +/- 3,35 (14,15 - 28,5)	17,1 +/- 2,27 (13,45 - 20,18)

RESULTADOS

Tabla XII: Relación entre los valores de consumo de oxígeno obtenidos mediante prueba de esfuerzo y el estimado mediante el modelo de predicción y la aparición de complicaciones de tipo cardiorrespiratorio

Al analizar las diferencias entre grupos encontramos que las medias de los valores de VO_{2max} medido no son significativamente diferentes en los grupos con y sin complicaciones (*T Student* $p=0,632$). Sin embargo los grupos son significativamente diferentes cuando se analizan los datos del VO_{2max} calculado según el modelo 2 (*T Student* $p=0,03$).

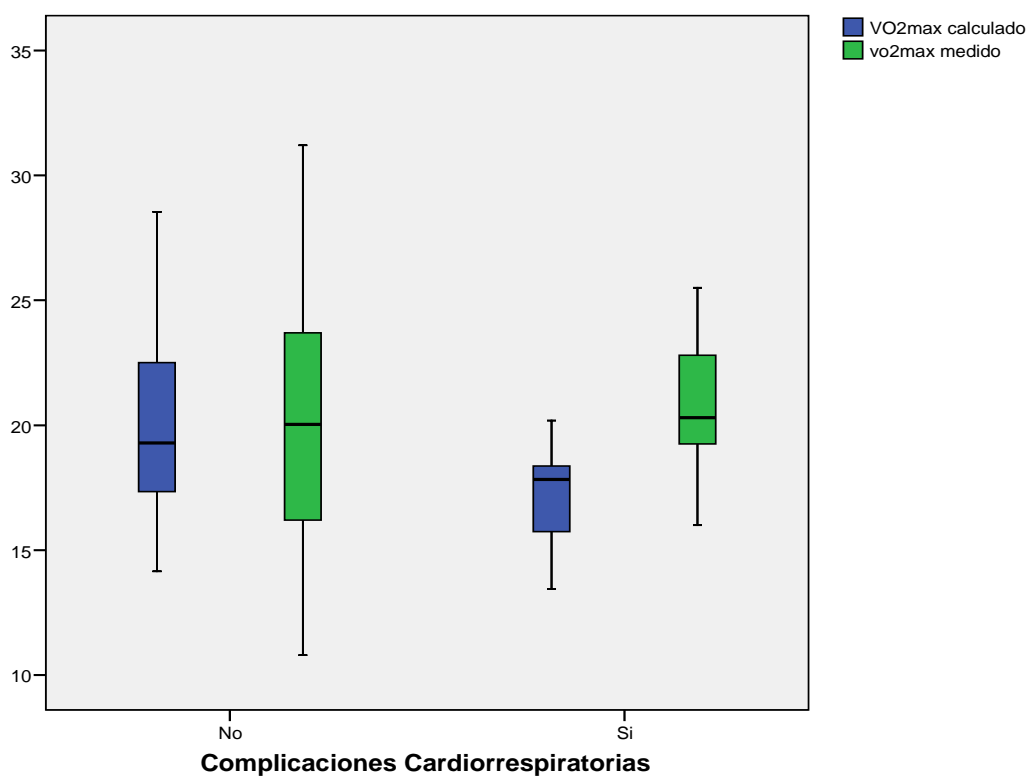


Gráfico 14: Representación de la relación entre los valores de consumo de oxígeno obtenidos mediante prueba de esfuerzo (verde) y el estimado mediante el modelo de predicción (azul) y la aparición de complicaciones postoperatorias de tipo cardiorrespiratorio

DISCUSIÓN

INTERÉS DEL TEMA

Como consecuencia de los notables avances realizados por la medicina en las últimas décadas, las expectativas de los pacientes han cambiado. Mientras que antes nos conformábamos con sobrevivir a la enfermedad, ahora deseamos disfrutar de ese tiempo con la mejor calidad de vida posible.

Uno de los retos más importantes a los que se enfrenta la medicina actual es de tomar decisiones clínicas en situaciones de incertidumbre. Evaluar los beneficios y los perjuicios derivados de un determinado tratamiento, y su repercusión en la vida futura del paciente, son fundamentales para decantarse por la opción terapéutica más adecuada en cada caso.

Con el fin de facilitar la toma de decisiones complejas en este campo, surgió a principios de la década de los 90, la medicina basada en la evidencia (MBE), cuya filosofía se fundamenta en la integración de la experiencia clínica personal y la revisión exhaustiva y crítica de la literatura médica en busca de pruebas de cuál de todas las existentes es la mejor alternativa a elegir. De esta manera, las decisiones tomadas en el ejercicio diario serán más sólidas, y se garantiza una práctica clínica adecuada.

1. PROBLEMAS EN LA ESTIMACIÓN DEL RIESGO QUIRÚRGICO

La estimación del riesgo quirúrgico es un paso obligado en la valoración preoperatoria de cualquier paciente que vaya a ser sometido a una resección pulmonar. Aunque existe una tendencia al descenso en la morbilidad postoperatoria⁷¹⁰, las complicaciones de tipo cardiorrespiratorio siguen siendo muy frecuentes. Asimismo, la elevada probabilidad de complicaciones severas o muerte niega la posibilidad de acceder al tratamiento quirúrgico a un grupo no desdeñable de pacientes en la actualidad.

Alcanzar el anhelado objetivo de ampliar el número de pacientes a los que se puede ofrecer una opción terapéutica quirúrgica, con la menor morbimortalidad perioperatoria posible, pasa ineludiblemente por una minuciosa valoración preoperatoria

DISCUSIÓN

de cada caso. La adecuada selección de los pacientes candidatos a cirugía mediante la correcta aplicación de las guías de práctica clínica, y el desarrollo de métodos que estimen preoperatoriamente el riesgo individual de eventos adversos son las estrategias fundamentales para alcanzarlo.

Los métodos hasta ahora diseñados para estimación de riesgo quirúrgico incluyen algoritmos y modelos⁷¹¹, que a pesar de utilización de herramientas matemáticas, han resultado ser frecuentemente inexactos, fundamentalmente debido a variables no controlables y a sesgos en la selección de casos⁷¹².

Los modelos que no incluyen valores determinados mediante CPET carecen de la precisión de una estimación de VO_{2max} , ya que es considerado el parámetro que mejor predice la morbilidad cardiorrespiratoria postoperatoria inmediata^{10,607}.

Es bien conocido que los valores de VO_{2max} dependen, entre otros factores, de la edad y el género del paciente^{790,791}, la patología respiratoria previa⁷⁹², la genética^{793,794}, y del grado de entrenamiento del sujeto, dato que a su vez está fuertemente vinculado con su actividad física diaria^{790,795}. La intensidad y la cantidad de actividad física que es capaz de desarrollar un individuo a lo largo del día está estrechamente relacionado con la salud y la mortalidad^{397,722}, y es un elemento útil para la predicción de eventos adversos postoperatorios.

En la actualidad, la selección de pacientes en base a las guías de práctica clínica es la mejor opción para aplicar la evidencia científica disponible en beneficio de los pacientes. Pero a pesar de su importancia, estas guías no se han implantado universalmente y no han dado los frutos esperados en la mejora continua de la calidad asistencial⁷⁹⁶.

El reciente trabajo de Novoa *et al*⁷⁹⁷ sobre una serie de 173 pacientes candidatos a una resección quirúrgica por CP, constata la existencia de numerosos fallos en la aplicación del algoritmo europeo de evaluación funcional previa a la resección pulmonar publicado en 2009¹⁰. Según estos autores, en el 81,5% de los casos (141/173) se siguieron todas las recomendaciones propuestas en la guía, mientras que en el 4,6% (8/173) de los casos en el primer nodo (estudio de PFR), y en el 26% de los casos (24/92) en el segundo nodo (realización de una CPET), se incumplió el algoritmo.

DISCUSIÓN

De los todos los fallos detectados en la aplicación del algoritmo, el más llamativo posiblemente resulte ser la ausencia de PFR en 8 pacientes (4,6% de la serie). Los registros de las PFR deben cumplir unas normas bien definidas para tener garantías de calidad, pero según el reciente estudio del español García-Río *et al*⁷⁹⁸, hasta un 10% de los estudios que se realizan pueden no ser técnicamente aceptables. Este es un problema muy importante, pues la base de las estimaciones sobre el riesgo quirúrgico se cimenta en las mediciones de los volúmenes espirométricos, concretamente del FEV₁% (aun con todas las limitaciones que presenta este parámetro) y de la DLCO. Es posible que en los casos de imposibilidad técnica para realizar unas PFR válidas, el paciente debería realizar una prueba de esfuerzo como valoración alternativa y objetiva de su riesgo quirúrgico.

No obstante, la dificultad más importante ocurre a nivel del segundo nodo de decisión, en la realización de la prueba de esfuerzo de alta tecnología, ya que sólo el 84% de los pacientes la llevaron a cabo, a pesar de que se considera la prueba más segura para cuantificar el riesgo individual de complicaciones postoperatorias¹⁰. Esta técnica no está sin embargo disponible en todos los centros donde se realiza cirugía pulmonar. Al revisar las causas por las que no se ha llevado a cabo, Novoa *et al*⁷⁹⁷ destacan que las causas estructurales hospitalarias han sido responsables de 14 de los 24 fallos.

Es posible que la solución de este problema esté en la misma guía de práctica clínica, ya que reconoce que la prueba estandarizada de subir escaleras limitada por síntomas como una alternativa a la realización de una prueba de esfuerzo de alta tecnología en laboratorio. La discriminación que permite esta prueba puede ayudar a reducir el número de pacientes que necesitan una CPET. Sin embargo, esta prueba ha sido criticada por su escasa estandarización y la dificultad para su realización en un lugar seguro para el paciente.

Otro aspecto interesante que limita la capacidad para realizar una CPET es la imposibilidad del propio paciente, ya que es responsable del 41,6% de los fallos en la serie de Novoa *et al*⁷⁹⁷. Las contraindicaciones cardiovasculares de 6 pacientes y las limitaciones articulares de otros 3 son especialmente relevantes en una población cada vez mas mayor, y por ello con más comorbilidad asociada. Resulta muy difícil solventar

DISCUSIÓN

esta limitación, pero es posible que la solución radique en el desarrollo de nuevas estrategias para medir la capacidad de ejercicio del paciente sin poner en riesgo su seguridad realizando pruebas que provoquen mucho estrés. Es el caso de pruebas basadas en la medición de la distancia andada o la calidad del ejercicio que el paciente realiza diariamente en su vida cotidiana.

Una rigurosa aplicación de las guías de práctica clínica y el desarrollo de métodos de predicción de riesgo que constituyan una alternativa accesible y eficiente a las sofisticadas pruebas de laboratorio son las herramientas fundamentales para poder ofrecer un tratamiento quirúrgico seguro a un mayor número de pacientes.

2. IMPORTANCIA DE LA CORRELACIÓN DEL VO₂max CON OTRAS VARIABLES

2.a. RELACIÓN ENTRE VO₂max Y MORTALIDAD

El estado del sistema cardiorrespiratorio refleja las consecuencias funcionales de distintos aspectos del individuo: su fondo físico, el grado de actividad física reciente, las enfermedades que lo aquejan, o su influencia genética. La información que nos brindan las pruebas de ejercicio ha demostrado ser muy útiles en la práctica clínica, y sus múltiples aplicaciones diagnósticas y pronósticas son objeto de gran interés⁷⁹⁹⁻⁸⁰¹.

Durante las dos pasadas décadas, la capacidad de ejercicio y el grado de actividad se han afianzado como predictores fiables de las distintas causas de mortalidad a distintas edades, ya sean de origen cardiovascular o por otras causas, como el cáncer^{781,802-805}.

Ya en 1998, Roger *et al*⁸⁰⁶ evaluaron retrospectivamente el historial de casi 3000 hombres y mujeres, y detectaron una fuerte asociación entre la capacidad de ejercicio, la mortalidad global, y la aparición de eventos cardíacos en ambos sexos.

Pocos años después, el grupo de Goraya *et al*⁸⁰⁷ señaló la relación existente entre diferentes variables clínicas, las variables resultantes de los tests de ejercicio, y la mortalidad, tanto en jóvenes como en ancianos. Estos investigadores observaron

DISCUSIÓN

asimismo que, por cada MET más alcanzado en un test con tapiz rodante, la aparición de eventos cardíacos disminuía en un 14% en sujetos menores de 65 años, y en un 18%, si se trataba de individuos que superasen los 65 años.

En 2001, Prakash *et al*⁸⁰⁸ publican los resultados de un estudio sobre una amplia cohorte de 6000 veteranos de guerra a los que se les había prescrito una prueba de esfuerzo por diferentes motivos médicos. El período de seguimiento se prolongó durante los siete años siguientes, y durante el mismo el 20% de éstos fallecieron. Los resultados del análisis estadístico mostraron que la edad, la historia previa de infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca congestiva, y poseer una baja capacidad de ejercicio (inferior a 5 METs) eran las variables que poseían potencia significativa para determinar la probabilidad de fallecer precozmente. Los pacientes que presentaban 3 ó más de estas características presentaban una mortalidad del 31% a 5 años.

La importancia de los tests de ejercicio y el grado de actividad física como predictores de supervivencia se ha demostrado también en poblaciones asintomáticas, como las del *Framingham Study*⁸⁰⁹, la del *Aerobic Center Longitudinal Study*^{810,811}, la del *Lipid Research Clinics Trial*⁸¹², y la del *Harvard Alumni Study*⁸¹³, tanto en varones, como en mujeres.

Ya en 1995, Blair *et al*⁸¹⁰ realizaron un estudio para valorar cómo repercutían los cambios en el grado de entrenamiento en las cifras de mortalidad de sujetos sanos. Para ello seleccionaron una cohorte de casi 10000 varones que se realizaban un chequeo anual rutinario, y se les realizó una valoración de su capacidad de ejercicio. La mayor tasa de mortalidad se objetivó en aquellos pacientes con bajo grado de actividad física (122/10.000 hombres/año) frente a los más activos (39,6/10.000 hombres/año). Un aumento en dicha actividad se asoció a menores tasas de mortalidad ajustadas por edad, estado de salud y otros factores de riesgo de muerte precoz. Así, aquellos individuos que incrementaron su nivel de ejercicio durante el período de estudio presentaron unas tasas de mortalidad por edad del 67,7/10.000 hombres/año, lo que supone una reducción de un 44% del riesgo de fallecimiento respecto a los sujetos más sedentarios en la misma franja de edad. Además, según los investigadores de este grupo, por cada minuto de ejercicio sobre un tapiz rodante que se lograba incrementar sobre el basal que tenía el

DISCUSIÓN

individuo en la primera consulta, las posibilidades de fallecer precozmente disminuyen en un 7,9%.

Otra serie muy amplia fue la publicada en 2002 por Myers *et al*⁷²², en la que se estudiaba la mortalidad en un grupo de más de 6200 sujetos, que eran clasificados en dos grupos: aquellos que presentaban una prueba de esfuerzo alterada o historia de cardiopatía isquémica, y los que no poseían ninguna de estas características. Los resultados mostraron que la capacidad de ejercicio es un marcador de riesgo de muerte de similar importancia en pacientes afectados o no de cardiopatía, y que una elevada capacidad de ejercicio tiene un papel protector ante la presencia de otros factores de riesgo, como el tabaco, la hipertensión arterial o la diabetes mellitus, tal y como ya habían apuntado otros autores⁸¹⁰⁻⁸¹². Aquellos pacientes cuya capacidad de ejercicio no superaba cargas de 5 METs presentaban, según Myers, un riesgo de muerte que duplicaba al de aquellos que podían alcanzar los 8 METs. Las mejoras en el grado de actividad física que puede desempeñar un sujeto se traducían asimismo en una mejora de su pronóstico, de tal forma que por cada MET más de energía desarrollada durante la prueba de esfuerzo, se reducen las probabilidades de muerte por cualquier enfermedad en los 19 años siguientes en un 8-14%.

Entre los estudios realizados en la población femenina destacan los de Gulati *et al*. En 2003⁸¹⁴, este grupo publicó los resultados de un estudio en el que se realizó un largo seguimiento a 5721 mujeres sanas a las que habían sometido previamente a una prueba de esfuerzo. El objetivo era conocer si, tal y como ya había quedado probado en estudios con varones, la capacidad de ejercicio es un predictor independiente de muerte también entre la población femenina. Tras clasificar a las mujeres en 3 grupos, atendiendo a su capacidad de ejercicio, se objetivó que aquellas que alcanzaban más de 8 METs durante el test de ejercicio no presentaban un mayor riesgo de morir precozmente. Por el contrario, riesgo de morir precozmente se duplicaba en aquellas mujeres que habían desarrollado una carga de trabajo de 5-8 METs, y se triplicaba si no habían alcanzado los 5 METs. El efecto protector del ejercicio también queda patente en este estudio, ya que se pudo objetivar que por cada MET que mejoraba la capacidad de ejercicio de una mujer respecto la que tenía al comienzo del estudio, se producía una reducción del 17% en sus posibilidades de fallecer.

DISCUSIÓN

El mismo grupo publica en 2005⁸¹⁵ un nuevo trabajo que estudia la relación entre la capacidad de ejercicio y la supervivencia en mujeres de una amplia franja de edades. Para ello, y sirviéndose de los resultados obtenidos en el estudio anterior con casi 6000 mujeres sanas, diseñaron un normograma con el que comparar los datos recogidos en una población de 4471 mujeres afectas de algún tipo de patología cardiovascular. Aquellas mujeres de la cohorte asintomática con una capacidad de ejercicio inferior al 85% del predicho para su edad presentaban un riesgo de muerte 2,03 y 2,44 veces mayor de fallecer precozmente, por causas diversas o debida a patología cardiovascular, respectivamente. No obstante, la comparación resultaba más llamativa aún si se realizaba con mujeres cuya capacidad de ejercicio sobrepasaba en al menos 3 METs la prevista para su edad. En ese caso, el riesgo de muerte para la cohorte sana inactiva aumentaba hasta 2,67 para causas diversas, y se cuadruplicaba para fallecimiento de origen cardiovascular. En el grupo de mujeres que ya padecían algún tipo de patología cardiovascular, el sedentarismo suponía un riesgo añadido de muerte de 2,37 para cualquier causa y de 2,02 para muertes relacionadas con su patología. Al igual que en la cohorte de mujeres sanas, tener una capacidad de ejercicio superior a la estimada para su edad garantizaba un riesgo de muerte 3,28 veces menor para muerte por causas diversas, y de 3,80 para muertes por causas cardiológicas. La relación entre capacidad de ejercicio y riesgo de muerte es similar en todos los grupos de edad, excepto en dos situaciones: mujeres menores de 55 años con una capacidad inferior a 2 METs y mujeres mayores de 70 años con capacidad inferior a 1 MET, en las que el riesgo de muerte es especialmente elevado.

Los resultados de estos trabajos demuestran que la estimación de la capacidad de ejercicio en los modelos de predicción de riesgo de muerte es tan útil en pacientes como en individuos sanos^{810,816}, y que mejorar el grado de entrenamiento reduce el riesgo de muerte.

Recientemente ha cobrado especial importancia el interés por saber cuál es la variable que mejor determina la capacidad de ejercicio, y por tanto, la que mejor se relacionaba con la salud, la enfermedad y la mortalidad. Es muy común estimar dicha capacidad valorando el trabajo que se desarrolla sobre un tapiz rodante expresado en METs⁸¹⁷, pero aunque esta práctica sea muy popular, lo cierto es que la medición directa de la capacidad de ejercicio mediante una CPET, que ofrece información

DISCUSIÓN

detallada sobre la integración de todos los sistemas implicados en el ejercicio, es la forma más exacta y reproducible de determinar la tolerancia al ejercicio de un individuo. Por ello actualmente, se considera que los datos sobre el consumo de oxígeno constituyen el predictor de resultados más potente y fiable^{818,819}.

En los últimos años, los CPET se han convertido en una herramienta reconocida también para la selección de pacientes candidatos a cirugía. Un VO₂ bajo en la CPET se ha mostrado como el método más fiable para identificar a aquellos pacientes con mayor probabilidad de desarrollar complicaciones cardiorrespiratorias postoperatorias^{781,799, 805, 820-822}.

Bollinger *et al*⁸²³ publicaron una serie de 85 pacientes sometidos a resección pulmonar mayor por CP, en la que aquellos sujetos con un VO_{2max} actual y previsto bajo (10,6+/-3,6 ml/kg/min), desarrollaron un mayor grado de complicaciones en el postoperatorio que aquellos con valores de normales (14,8 +/- 3,5 ml/kg/min). Asimismo, los pacientes con un VO₂ inferior a 10 ml/kg/min presentaron un 100% de mortalidad postoperatoria.

Idénticos resultados arrojó la investigación del grupo de Park *et al*⁸²⁴, cuyo objetivo era identificar cuáles eran los factores que relacionados con el aumento de la morbimortalidad posoperatoria tras resección pulmonar mayor en pacientes con PFR límites (FEV₁ < 2 litros o al 60% del previsto). Se analizaron: edad, sexo, pérdida de peso, hematocrito, albúmina sérica, comorbilidad, hábito tabáquico, presencia de neumonía, grado de disnea, gasometría arterial, resultados de las PFR y del CPET, y sus valores pulmonares y de consumo de oxígeno postoperatorios predichos. Al igual que en el caso de Bollinger *et al*⁸²³, todos los pacientes que presentaban valores de VO₂ inferiores a 10 ml/kg/min fallecieron.

El VO₂ es la primera variable resultante de los tests de ejercicio con reconocido poder pronóstico en múltiples situaciones clínicas, incluida la estimación preoperatoria del riesgo de un paciente candidato a resección pulmonar por CP a desarrollar complicaciones cardiorrespiratorias durante el postoperatorio¹⁰.

2.b. ESTIMACIÓN DEL VO_{2max} A PARTIR DE OTRAS VARIABLES

DISCUSIÓN

La importancia de la información que aporta el VO₂ sobre el estado físico del sujeto ha hecho que las CPET se conviertan en el *gold standard* de comparación a la hora de valorar otros métodos de predicción de riesgo quirúrgico. No obstante, este tipo de pruebas, tal y como hemos visto con anterioridad, son complejas y costosas, y no todos los centros pueden tenerlas a su disposición, ni todos los enfermos pueden realizarlas.

La necesidad de que un mayor número de pacientes se pueda beneficiar del potencial diagnóstico y pronóstico de los datos sobre consumo de oxígeno ha llevado a desarrollar varios modelos de predicción que correlacionan variables de fácil obtención (como la FC, el IMC o la AFD) con el valor de VO₂ obtenido mediante una CPET convencional. Entre las más estudiadas se encuentran:

a. Frecuencia cardíaca

Numerosos han sido los intentos por desarrollar un método indirecto de estimación del VO₂ basados en las respuestas de la frecuencia cardíaca al ejercicio submáximo⁸²⁵⁻⁸³⁰. A pesar de que los métodos desarrollados han demostrado una asociación débil entre ambos valores, algunos de ellos han alcanzado gran popularidad, como es el caso del basado en las investigaciones de Astrand⁸³¹⁻⁸³³.

El test de Astrand y Ryhming⁸³⁴ es un método de predicción del VO_{2max} fundamentado en la estimación de las pulsaciones por minuto que presenta un individuo ante un esfuerzo submáximo desarrollado a lo largo de un período de 6 minutos. Si a los 2 minutos de haber comenzado la prueba, la FC ya es > 120 lpm, se continúa hasta completar 6 minutos. En caso contrario, se debe incrementar la carga de trabajo en un 50% en personas desentrenadas y un 100% en personas jóvenes o entrenadas, esperar 3 minutos para que la FC se estabilice, y se medirla en los minutos 5º y 6º. El promedio de las FC obtenidas durante la prueba se introduce en el normograma de Astrand para el sexo correspondiente, y se asocia a los watsios de trabajo que se han alcanzado durante la prueba, y esta relación dará una estimación del VO_{2max} absoluto de ese sujeto en l/min, que tras ajustarse mediante factores de corrección de edad y peso, facilita el VO_{2max} estimado para ese individuo expresado en ml/kg/min.

b. Índice de masa corporal

DISCUSIÓN

Parece lógico pensar que el tamaño del individuo afecte al VO₂, ya que la cantidad de energía necesaria para movilizar a un cuerpo con sobrepeso debe ser mayor que la que precisaría un sujeto normal. Pero lo cierto es que el VO₂_{pico} no aumenta de manera proporcional al peso, ya que aunque el organismo sea mayor, el sistema cardiopulmonar es el mismo. Según Wasserman *et al*⁷⁰², el VO₂ se incrementa en aproximadamente 5.8 ml/kg/min por cada kg de sobrepeso que tiene el paciente. No obstante, cuando el sobrepeso alcanza niveles muy elevados, el individuo adquiere características sedentarias y la relación se invierte.

Horwich *et al*⁸³⁵ publicaron en 2009 un estudio sobre una serie de 2300 pacientes en el que estudiaron cuál era la relación entre el IMC y el VO₂. Los sujetos se subdividieron en 6 grupos en función de su peso: bajo peso (IMC <18.5 kg/m²), normopeso (IMC 18.5-24.9 kg/m²), sobrepeso (25-29.9 kg/m²), obesidad grado I (IMC 30-34.9 kg/m²), obesidad grado II (IMC 35-39.9 kg/m²), y obesidad grado III (IMC = ó > 40 kg/m²). Acorde con los resultados obtenidos en estudios similares^{836,837}, Horwich *et al*⁸³⁵ objetivaron que los pacientes del grupo de obesos tipo III, que no los poseedores de un grado de sobrepeso inferior, se asociaban a un VO₂_{pico} inferior en comparación a las personas con normopeso.

Resultados similares han sido constatados por otros autores⁸³⁸⁻⁸⁴⁰ a lo largo de numerosos trabajos. Así, DeJong *et al*⁸⁴¹ estudiaron una cohorte de 76 adultos con y sin obesidad mórbida. El VO₂_{pico} de los adultos en normopeso fue de 27.8 +/- 4 ml/kg/min, mientras que en los sujetos obesos (IMC 49.9 +/- 7 Kg/m²) era muy inferior, 17 +/- 3.7 ml/kg/min. El VO₂_{pico} resultó tener una correlación inversamente linear con el IMC, de tal forma que a mayor IMC, menor VO₂_{pico}.

A lo largo de los años se han desarrollado numerosos modelos de predicción de VO₂ basados en el IMC.

En la década de los 90, Williford *et al*⁸⁴² intentaron desarrollar un método de estimación del VO₂ sin ejercicio, que denominaron *N-Ex BMI*. La población a estudio fueron 165 mujeres que se sometieron a una CPET y a diversos estudios antropométricos. El modelo determinaba que existía un coeficiente de correlación entre el VO₂ y el IMC de 0,81, y predecía el VO₂ con un error máximo de +/- 6.9 ml/kg/min.

DISCUSIÓN

Estos datos son equiparables a los ya publicados por Jackson *et al*⁸⁴³, que con un modelo de predicción de similares características, pero que comparaba sus resultados con VO₂ obtenidos mediante el método de Astrand, obtuvo un coeficiente de correlación de 0,78, y un error estandar de predicción de 5,6 ml/kg/min.

Por su parte, en 2006, Wier *et al*⁷²⁹ estudiaron a una cohorte de 2417 varones y 384 mujeres para ver la relación existente entre variables como la edad, el género, o el peso con el VO₂ estimado mediante calorimetría indirecta. El modelo desarrollado para estimar el VO₂ a partir del peso estableció que existe un coeficiente de correlación entre estas dos variables de 0,80 (con un error estándar de estimación de 4,9 ml/kg/min).

c. Actividad física diaria (AFD)

En los últimos años ha surgido una interesante corriente que estudia la relación existente entre el valor de VO₂ que obtendríamos mediante una sofisticada prueba de esfuerzo y los datos resultantes de una sencilla estimación basada en el grado de actividad física diaria que desarrolla un individuo. La limitación fundamental de estos estudios reside en la forma en que se recoge la información sobre la AFD, ya que cuando se utilizan métodos subjetivos, como los cuestionarios autoimplementados, es frecuente que se presenten notables sesgos al alza. Por ello, la estimación de la AFD mediante podómetros se ha convertido en una medida muy habitual, ya que se trata de un método objetivo, económico y fiable.

En 2002, el grupo del suizo Michaud *et al*⁸⁴⁴ estudió un grupo de 233 adolescentes suizos en los que intentó establecer una relación entre la actividad física y los datos de VO₂ obtenidos mediante una CPET. Para ello, se les facilitó un podómetro y se recogió el recuento de pasos realizados diariamente durante una semana. La AFD resultó ser mayor en los varones que en las chicas y entre los adolescentes más jóvenes. La correlación entre la AFD y el VO₂ medido por CPET fue de 0,30. Según estos autores, el podómetro ofrece una medida objetiva de la AFD, y se correlaciona bien con la capacidad aeróbica del sujeto.

En 2009, el grupo de Cao *et al*⁷²⁸ realizaron un estudio sobre 189 mujeres japonesas sanas de entre 20 y 69 años, con la intención de determinar si existía alguna relación entre el recuento diario de pasos (SC) obtenido mediante un podómetro y los

DISCUSIÓN

valores de VO_{2max} procedentes de una CPET, y si éste valor era predecible sin precisar la realización de dicha prueba. El SC resultó presentar una correlación estadísticamente significativa ($r=0,40$) con los valores de VO_{2max} de una CPET convencional. Además, gracias a un modelo de regresión múltiple, se obtuvo una ecuación que integraba datos sobre la edad, el IMC, y el SC. Al comparar este VO_{2max} predicho mediante la ecuación diseñada con el obtenido mediante una CPET, se observó que existía una buena correlación entre ambos datos ($r=0,81$), con un error estandar de predicción de $\pm 3,43$ ml/kg/min.

A fin de verificar los resultados de un trabajo previamente desarrollado por Aadahl *et al*⁸⁴⁵, en el que se afirmaba que la estimación del VO_2 a través de la medición de la AFD era más fiable cuando se caminaba de manera vigorosa (>6 METs), el grupo de Cao *et al*⁸⁴⁶ realizaron un nuevo estudio al año siguiente. En este caso se recogieron datos sobre la AFD de 148 mujeres, pero diferenciaron la información obtenida en 3 categorías: el recuento total de pasos diarios, el recuento de los pasos que se habían realizado con una intensidad moderada, y por último, el recuento de aquellos caminados de forma vigorosa, a fin de establecer si alguna de estas variables presentaba un grado de correlación mayor o menor con el VO_{2max} que las demás. Todas las modalidades recogidas resultaron estar significativamente relacionadas con el VO_{2max} ($r= 0.43$, $r = 0.52$ y, $r = 0.58$, respectivamente), y eran igualmente válidas para realizar una estimación indirecta del VO_{2max} sin necesidad de realizar una CPET. Los resultados obtenidos por el grupo de Aadahl *et al* se pueden cuestionar ya que la recogida de datos sobre la AFD se realizó mediante encuestas, que es método subjetivo y en el que el individuo tiende a sobrevalorar el esfuerzo que realiza.

La medición de la AFD parece una alternativa sencilla y fiable a la realización de una CPET en aquellos centros que no disponen de ella, y podría ayudar a aquellos pacientes en los que no se pueda realizar.

3. RELACIÓN ENTRE CÁNCER, ACTIVIDAD FÍSICA DIARIA Y SUPERVIVENCIA

DISCUSIÓN

Numerosos son los estudios que han sugerido que la práctica de un entrenamiento físico estructurado pueden tener un impacto favorable en el manejo clínico, e incluso en el pronóstico^{847,848} de un amplio abanico de tumores⁸⁴⁹⁻⁸⁵². Pero lo cierto es que la base de la evidencia actual está plagada de importantes limitaciones metodológicas (estudios no randomizados, tamaños muestrales pequeños, estudios con diferentes modalidades de ejercicio, evaluaciones del estado físico a través de pruebas distintas a la CPET, etc).

A fin de determinar el efecto que tiene el entrenamiento físico sobre el VO_{2pico} y sobre la historia natural del cáncer, Jones *et al*⁸⁵³ han publicado recientemente un extenso metaanálisis sobre los 2855 estudios que existían hasta la fecha relacionados con la materia. De ellos, sólo de seis^{850, 851, 854-857} reunían las condiciones adecuadas para el análisis: haber sido realizados sobre pacientes con diagnóstico histológico de cáncer, contar con estimaciones del VO_{2pico} , estudiar una actitud intervencionista definida y supervisada sobre el nivel de ejercicio, no hacerla coincidir con otras medidas que pudieran generar sesgos, no presentar datos incompletos o ser ya artículos de revisión. De estos 6 trabajos: dos^{850,856} estudiaban el efecto del entrenamiento aeróbico, uno⁸⁵⁵ la combinación de entrenamiento de resistencia y aeróbico, 2^{851,854} comparaban el ejercicio aeróbico con el de resistencia, y otro⁸⁵⁷ evaluaba dos intensidades diferentes de ejercicio aeróbico. La población oncológica estudiada englobaba pacientes con linfoma de Hodgkin, cáncer de mama, próstata, y colon, que estaban recibiendo o acababan de recibir tratamiento neoadyuvante quimio y/o radioterápico. Los protocolos de entrenamiento se prolongaron durante un período de 8-24 semanas, e incluían 3 sesiones semanales de ejercicio moderado-intenso (40-80% de la FC máxima o el VO_{2pico}) durante 14-45 minutos. El análisis estadístico objetivó que el grupo control de estos estudios, pacientes en los que no se realizó ningún programa de entrenamiento, experimentaron una importante disminución en su VO_{2pico} tras el tratamiento (0,58-1,46 ml/kg/min). Estos datos resultaron totalmente opuestos a los de los 344 participantes suscritos al programa de entrenamiento. En este caso se puso de manifiesto que un mayor entrenamiento físico tiene una relación estadísticamente significativa con un incremento promedio del VO_{2pico} de 2,9 ml/kg/min antes de la intervención. La magnitud de este cambio es similar a la que en su día publicaron otros autores, como

DISCUSIÓN

McNeely *et al*⁸⁵⁸, que objetivaron un incremento del VO_{2pico} de hasta 3,39 ml/kg/min en 95 mujeres con cáncer de mama.

Desafortunadamente, los pacientes con cáncer presentan frecuentemente una disminución en su VO_{2pico}. Según Jones *et al*⁸⁵³, el VO_{2pico} en estos enfermos es hasta un 30% menor al que presentan individuos sedentarios de su misma edad y sexo, que no padecen cáncer^{859,860}. La causa de esta reducción está aún tema de controversia, pero parece que la suma de diversos factores: la limitación funcional y la degeneración cardiopulmonar propia de la edad, o los efectos secundarios de los tratamientos quimio y radioterápicos, tienen un impacto adverso en los órganos que integran el sistema que gobierna la tolerancia al ejercicio⁸⁶¹.

Paterson *et al*⁸⁶² establecieron que el VO_{2pico} para que un anciano de 85 años pudiera desarrollar una vida confortable e independiente debe ser de al menos 15 ml/kg/min en mujeres y 18 ml/kg/min en varones. Pero alarmantemente, existe una elevada proporción de adultos con cáncer que no alcanzan ese umbral mínimo en el momento del diagnóstico. De ahí la importancia de desarrollar programas de entrenamiento que permitan optimizar los sistemas implicados en la tolerancia al ejercicio con la mayor precocidad posible tras el diagnóstico, sea cual sea el tratamiento a seguir: quirúrgico, quimioterápico, radioterápico o paliativo.

**VO_{2max} y período perioperatorio*

El VO_{2pico} es el predictor más potente de complicaciones postoperatorias en la resección pulmonar por CP^{16,540,608,609}, y está relacionado con la supervivencia en pacientes con CPNM⁸⁶³. Los pacientes con VO_{2pico} por debajo de 15 ml/kg/min o un 6MWT inferior a 250 metros son candidatos a presentar una mayor morbimortalidad postoperatoria⁸⁶⁴. Aunque existe la evidencia de que las medidas que mejoren el VO_{2pico} suponen un importante beneficio para los pacientes afectos de tumores de estirpes diversas, no existen muchos estudios que evalúen la relación entre el entrenamiento cardiopulmonar preoperatorio, las complicaciones postoperatorias, y la supervivencia en el CP.

Jones *et al*⁸⁶⁵ realizaron un seguimiento hasta su fallecimiento de casi 400 pacientes afectos de CPNM potencialmente resecables. Los enfermos fueron

DISCUSIÓN

clasificados en 3 categorías en función del VO_{2pico} que presentaban durante una CPET realizada en el momento del diagnóstico: VO_{2pico} bajo ($<0,96$ l/min o <13 ml/kg/min), VO_{2pico} moderado ($0,96-1,29$ l/min o $13,9-16,9$ ml/kg/min), y VO_{2pico} alto ($>1,29$ l/min o >17 ml/kg/min). El análisis estadístico estimó que el riesgo de fallecimiento durante el período de seguimiento se relacionaba directamente con este valor de VO_{2pico} , tanto en enfermos que finalmente fueron intervenidos, como en los que no. Por cada 1 ml/kg/min de VO_{2pico} menos que presentaba el paciente respecto al que debería tener para su edad, la mortalidad se incrementaba en un 4%. Los pacientes con un VO_{2pico} moderado y alto presentaban unas tasas de mortalidad preoperatoria un 21% y 24% menor respectivamente, en comparación a los que tenían un VO_{2pico} bajo.

En 2007, el mismo grupo⁸⁶⁴ diseñó un nuevo estudio para evaluar las consecuencias sobre el VO_{2pico} y la evolución postoperatoria de un programa de ejercicio preoperatorio en 25 pacientes candidatos a una resección pulmonar mayor por CP. El plan de entrenamiento constaba de 5 sesiones de cicloergometría semanales, a intensidades que variaban entre el 60-100% del VO_{2pico} basal del paciente, durante las 4-6 semanas previas a la resección. Se realizaba una CPET y un 6MWT antes de empezar el programa, inmediatamente antes de la intervención y 30 días después de la misma. Tras el período de entrenamiento, el VO_{2pico} experimentó una mejora promedio del 14,6% (2,4 ml/kg/min) y el 6MWT del 9% (40 metros). Estos resultados fueron tanto más llamativos cuanto mayor fue la adhesión al programa, y en aquellos sujetos que realizaron $>80\%$ de las sesiones planteadas, el VO_{2pico} aumentó hasta un 21,5% (3,3 ml/kg/min) y el 6MWT un 11% (49 metros). Este es el primer estudio que obtuvo resultados favorables con un período de entrenamiento tan corto, ya que los proyectos similares en pacientes con EPOC o en insuficiencia cardíaca desarrollaron programas de 8-12 semanas de duración^{866,867}.

El tipo de protocolo de ejercicio más adecuado (aeróbico, de estiramiento, de resistencia o mixto) sigue siendo aún objeto de estudio en proyectos como LUNGEVITY, actualmente en desarrollo. No obstante, independientemente del tipo de ejercicio, lo cierto es que el efecto beneficioso que el entrenamiento produce sobre la capacidad de ejercicio preoperatoria se prolonga aproximadamente durante los 50 días siguientes a la resección, para volver luego a sus valores basales⁸⁶⁴. Por lo tanto, el interés de este tipo de programas radica fundamentalmente en 3 aspectos: mejorar el

DISCUSIÓN

estado físico de los pacientes en lista de espera quirúrgica, optimizar a los enfermos con cifras de $VO_{2\text{pico}}$ límites para que puedan optar a resección quirúrgica, y disminuir la morbimortalidad postoperatoria.

** $VO_{2\text{max}}$ y calidad de vida*

Otro aspecto muy importante con el que también está estrechamente relacionado el $VO_{2\text{pico}}$ es la calidad de vida global que percibe el paciente^{868,869}. La mayoría de los estudios^{858,870-872} confirman que los enfermos oncológicos experimentan una mayor QOL tras realizar actividad física. Los mecanismos que subyacen bajo esta mejoría no están aún definidos, pero lo cierto es que a pesar de que el programa de entrenamiento sea moderado o intenso, la tolerancia de los pacientes suele ser bastante satisfactoria, y pueden llevarse a cabo con gran seguridad^{860,873}.

A propósito de conocer el efecto del ejercicio sobre la QOL en el CP, el grupo de Jones *et al*⁸⁷⁴ elaboró en 2008 un estudio sobre 20 pacientes con CPNM con una pobre tolerancia al ejercicio. Tras ser sometidos a un intenso programa de entrenamiento aeróbico durante 14 semanas, todos los pacientes experimentaron mejores puntuaciones en las escalas de valoración objetiva de su QOL, especialmente aquellos que no estaban recibiendo quimioterapia.

Este tipo de escalas han cobrado una especial importancia a raíz de las conclusiones de una revisión realizada por Gotay *et al*⁸⁷⁵ sobre los llamados PROs (*patient-reported outcomes*). Estos informes implementados por los pacientes suelen acompañar a la historia oncológica, y son reflejo de la calidad de vida que percibe el enfermo en relación a su salud. Según estos autores, la vivencia que el paciente tiene sobre su estado de salud podría tener significación pronóstica. Aquellos pacientes que reflejan una peor calidad de vida en estas encuestas, experimentan asimismo una menor supervivencia.

La práctica regular de ejercicio mediante un programa de entrenamiento supervisado contribuye a la mejora de la capacidad funcional de quien lo experimenta. En el caso de los pacientes oncológicos, esta mejora puede contribuir a disminuir la morbimortalidad asociada a los distintos tratamientos, mejorar la calidad de vida, y aumentar la supervivencia.

METODOLOGÍA

1. POBLACIÓN ESTUDIADA

Se trata de un estudio prospectivo desarrollado sobre 50 pacientes consecutivos remitidos al Servicio de Cirugía Torácica del Hospital Clínico Universitario de Salamanca para resección pulmonar mayor por CPNM desde mayo de 2009 hasta diciembre de 2010.

Los pacientes fueron seleccionados para intervención de acuerdo a las recomendaciones de la guía de la *European Respiratory Society and European Society of Thoracic Surgeons*¹⁰. En los pacientes con EPOC, el tratamiento broncodilatador se optimizó antes de la intervención. Los pacientes con incapacidad para realizar la CPET por problemas ortopédicos o dificultad para la comprensión fueron excluidos del estudio. En los casos con cardiopatía isquémica previa, se realizó una interconsulta a cardiología y una evaluación del estado funcional mediante una ergometría o test equivalente antes de realizar la CPET.

Únicamente se les ofreció la posibilidad de participar en este estudio a los pacientes aceptados para intervención, y sólo los que aceptaron, fueron finalmente incluidos. Todos ellos firmaron un consentimiento informado para el estudio, que había sido previamente aprobado por el Comité de Ética del Hospital.

2. MEDICIÓN DE LA ACTIVIDAD FÍSICA DIARIA MEDIANTE UN PODÓMETRO

La actividad física diaria de los participantes en el estudio se estimó mediante un podómetro de la marca OMRON, modelo Walking Style Pro HJ-720IT-E2. Este dispositivo permite adquirir y conservar información de 41 días, y es capaz de diferenciar entre dos tipos de actividad ambulatoria: la estándar y la conocida como “aeróbica”. Tras 10 minutos caminando sin parar a un ritmo de al menos 60 pasos por minuto, se activa el modo “aeróbico”, y se desactiva tras 1 minuto de descanso o descenso del ritmo de paso.

DISCUSIÓN

En la primera consulta, los pacientes fueron instruidos en la forma de utilizar el podómetro (en el cinturón o el elástico de la cintura de la ropa, y desde que se levantaran hasta que se acostaran, excepto en la ducha), y se programó acorde a su peso y altura. No se animó a los pacientes a incrementar su AFD, pero sí se les recomendó abandonar el hábito tabáquico y que se ejercitaran con un incentivador, que también les era facilitado en ese momento. Los datos sobre su AFD fueron recogidos durante el tiempo que estaban incluidos en lista de espera quirúrgica, con un mínimo de dos semanas, y volcados el día de su ingreso para la intervención.

3. PRUEBA DE ESFUERZO CARDIOPULMONAR Y VO_{2max}

Las CPET fueron realizadas con un módulo para test de ejercicio cardiopulmonar (ergoespirometría) MasterScreen CPX de *Jaeger-Vyasis-Healthcare*, que es capaz de medir y registrar todos los parámetros relacionados con la función ventilatoria pulmonar: consumo de O_2 (VO_2), producción de CO_2 (VCO_2), umbral anaeróbico (AT), coeficiente de intercambio respiratorio (RER), frecuencia cardíaca (FC), y equivalente ventilatorio de O_2 y CO_2 (EQO₂ y EQCO₂), en un modelo abierto de “*breath by breath*”. El módulo está también dotado de analizador rápido de O_2 y CO_2 , y ECG de 12 derivaciones. Los parámetros de ventilación fueron registrados mediante un sensor de alta precisión (Triple V), capaz de analizar curvas de flujo y volumen.

Antes de la intervención, todos los pacientes realizaron una CPET estandarizada en cicloergómetro limitada por síntomas de acuerdo al siguiente protocolo: tras la calibración de volúmenes y gases, se realizó una espirometría para calcular la ventilación por minuto y analizar la curva respiratoria durante el ejercicio. Los datos sobre la FC, presión arterial, gasometría arterial y escala de disnea modificada de Borg fueron recogidos en condiciones basales. Una vez que el paciente era conectado al neumotacógrafo y al analizador de gases, se adquirían los datos en reposo y tras 3 minutos de pedaleo sin carga. Posteriormente, se iniciaban incrementos de carga de acuerdo al protocolo de Wassermann⁶⁹⁸, hasta un máximo de 10-12 minutos. Tras la finalización del test se realizaba otra gasometría arterial y una nueva valoración de la disnea según la escala de Borg.

DISCUSIÓN

4. VARIABLES INCLUIDAS EN EL ANÁLISIS

Se recogieron las siguientes variables:

Sobre el paciente:

- a. Edad en el momento de la resección pulmonar
- b. IMC
- c. FVC, FEV₁, DLCO medidos en la mejor situación respiratoria posible del paciente
- d. Comorbilidad: HTA, cardiopatía isquémica, DM, IRC (creatinina >2 mg/dL), valvulopatía cardíaca, y/o patología arterial crónica

Sobre el podómetro:

1. número total de pasos diarios (“*Totalsteps*”)
2. número de pasos aeróbicos (“*Aerobsteps*”)
3. minutos de actividad deambulatoria y actividad aeróbica (“*Time*”)
4. kilómetros caminados diariamente (“*Distance*”).

Sobre la CPET:

Los datos aportados por la CPET considerados para el análisis fueron el VO_{2max} en valores absolutos (ml/kg/min), y el porcentaje del valor estimado para la edad, sexo y altura del paciente, obtenidos gracias al análisis de:

- VO₂, VCO₂, umbral anaeróbico, RER, HR, EQO₂, EQCO₂
- O₂ y CO₂
- ECG, PA y pulsioximetría
- medición de la ventilación y análisis de la curva flujo-volumen intrabreath.

5. MÉTODO ESTADÍSTICO

Para estudiar la relación entre VO_{2max}, los datos obtenidos del podómetro y las distintas variables clínicas se utilizó el test de correlación de Pearson. Para evitar

DISCUSIÓN

problemas de colinearidad, sólo aquellas variables del podómetro con una correlación más alta fueron seleccionadas para un posterior análisis de correlación con el VO_{2max} .

Se construyeron dos modelos de regresión lineal. En ambos se llevó a cabo una técnica de muestreo mediante *bootstrap* con 1000 replicaciones. El VO_{2max} en valores absolutos fue la variable dependiente en los dos modelos. En el primero, la media de kilómetros andados (“*Distance*”) fue la variable independiente, y en el segundo modelo, se introdujo el DLCO%, además de la “*Distance*”.

Los valores de VO_{2max} estimados con los ambos modelos (‘Est_distance’ y ‘Est_Dist_DLCO’) fueron considerados las nuevas variables y su correlación con el valor actual de VO_{2max} se representó gráficamente.

El análisis estadístico se realizó utilizando el software Stata 10.1 (Stata Corp, TX, USA).

6. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La primera limitación de nuestro estudio es el pequeño tamaño muestral ($n=50$), que sólo permite la introducción de una variable independiente, dos a lo sumo, en el modelo. Por el mismo motivo, no se ha podido dividir la población en dos grupos: uno para crear matemáticamente el modelo, y un segundo grupo sobre el cual evaluar la validez del modelo desarrollado. Ante una población de pacientes tan ajustada se prefirió limitar el estudio a desarrollar un modelo más robusto incluyendo a los 50 pacientes.

El análisis realizado de la variable “*Distancia*” mostró que era la que presentaba el índice de correlación más fuerte con VO_{2max} ($r=0,448$). Con el interés de alcanzar un mayor valor predictivo se introdujo el “DLCO%” en el modelo. En otros estudios⁷²⁷⁻⁷³⁰ se han utilizado otras variables clínicas, como la edad o el IMC, pero nunca parámetros funcionales.

La razón para incluir el DLCO% en el modelo de regresión lineal es doble: por una parte, este parámetro demostró tener correlación con la edad del paciente ($r=0,245$), que ha sido una variable constantemente presente en los modelos publicados⁷²⁷⁻⁷²⁹, y

DISCUSIÓN

que es un parámetro habitualmente citado como el mejor predictor de eventos adversos de tipo cardiorrespiratorio tras la resección pulmonar cuando no existen datos conocidos sobre VO_{2max} ⁶⁰⁷.

La validez de las conclusiones también puede verse afectada por un sesgo de selección de casos, ya que no es posible obtener datos de pacientes que, a causa de los criterios de selección de otros facultativos, nunca lleguen a ser considerados candidatos a resección y no sean remitidos a nuestra unidad para valoración preoperatoria.

La otra limitación fundamental de este trabajo es un posible sesgo de observación. Los datos que se recogen son generados por el paciente a lo largo de su vida cotidiana, fuera del hospital. Por lo tanto no es posible tener la certeza absoluta de que la persona que porta el podómetro sea efectivamente el paciente. No obstante, a fin de disminuir este sesgo, se hizo especial hincapié en explicar a cada paciente en la consulta la importancia de que ninguna otra persona de su entorno utilizara el podómetro antes de la intervención.

INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

El análisis de los datos de la población de pacientes incluidos en el estudio es una muestra representativa de los pacientes con los que habitualmente trabaja esta unidad^{198,876}.

Nuestra tasa de morbilidad cardiorrespiratoria global es del 14%, equiparable a las cifras descritas en la literatura actual²⁻⁵. Respecto a la mortalidad, nuestra serie presenta una tasa del 0%, probablemente atribuible al número pequeño de pacientes incluidos en el estudio. En el último trabajo desarrollado por el Servicio de Cirugía Torácica de nuestro centro sobre una serie de pacientes más amplia (173 enfermos), la mortalidad global obtenida fue del 1,2%⁷⁹⁷. Este dato resulta mejor incluso que el 2,9% registrado para los casos españoles de la base de datos europea de la ESTS de 2011⁸⁷⁷.

Análisis de los datos sobre actividad ambulatoria

De acuerdo con la clasificación sobre el estilo de vida realizada por Tudor-Locke *et al*²⁴⁷ en 2004, podemos decir que en este estudio: 11 pacientes tienen un tipo de vida sedentario, ya que caminan menos de 5000 pasos diarios, 9 pacientes

DISCUSIÓN

desarrollan una vida poco activa, con menos de 7500 pasos diarios, 7 tienen una vida medianamente activa, caminando entre 7500 y 10000 pasos diarios, 11 desarrollan una vida activa y caminan entre 10000 y 12500 pasos diarios, y el resto tienen un estilo de vida muy activo y caminan más de 12500 pasos diarios.

A diferencia de estudios previos, no encontramos ninguna relación entre el grado de actividad registrada con la edad del paciente, su sexo, el IMC y la presencia o ausencia de comorbilidad en el paciente.

La actividad aeróbica que pueden desarrollar los pacientes es muy inferior en número de pasos a la actividad total registrada. Hemos identificado 12 pacientes que dan menos de 1000 pasos en régimen aeróbico al día y de entre ellos, 4 pacientes que caminan diariamente pero que nunca desarrollan su actividad en modo aeróbico, es decir, no han caminado durante el tiempo de posesión del podómetro a un ritmo de 60 pasos o más durante al menos 10 minutos seguidos. La ausencia de actividad aeróbica habitual se relaciona con la falta de entrenamiento cardiovascular general, y por lo tanto con una mayor pérdida de masa muscular, circunstancias ambas que se asocian con un aumento del riesgo general de muerte^{721,722,747}.

Las siguientes tablas presentan el resumen de los datos de los pacientes que no han mostrado ninguna actividad aeróbica durante el tiempo de posesión del podómetro.

Paciente	Edad	Sexo	IMC	Comorb.	FEV1%	DLCO%
3	77	V	30,5	No	58,6	96
30	54	V	45,9	Si	85	118
34	65	V	19,72	No	44,7	82,7
44	69	V	27,12	No	66	52

Tabla IX: caracterización básica de los pacientes sin actividad aeróbica diaria

En este grupo específico de pacientes llama la atención la obesidad mórbida del paciente nº 30 y el FEV1% preoperatorio bajo del paciente nº 34, como posibles factores de influencia negativa que expliquen la ausencia de actividad aeróbica.

Paciente	Días con podómetro	Pasos totales/día	Distancia/día (Km)
----------	--------------------	-------------------	--------------------

DISCUSIÓN

3	41	1450	0,37
30	17	4006,1	1,86
34	7	821,6	0,39
44	18	3406	1,7

Tabla X: datos de actividad de los pacientes sin actividad aeróbica

Al revisar la actividad ambulatoria general registrada, el paciente n° 34 es el que menor actividad ha desarrollado, junto con el n° 3, en el que no se encuentra ningún factor clínico preoperatorio especialmente negativo.

Se puede pensar que un uso inadecuado del podómetro o que otros factores físicos no considerados en el modelo han alterado la capacidad de ejercicio de estos pacientes. Un factor importante a tener en cuenta, especialmente en los enfermos de cáncer, es la motivación. Es posible que la ausencia de diferencias pueda tener relación con la concienciación de los pacientes sobre el procedimiento quirúrgico al que se van a someter, y aunque las instrucciones sobre ejercicio preparatorio son poco precisas, el paciente intente realizar el máximo ejercicio posible, eliminando así las diferencias que pudieran existir en otras situaciones. Todos estos factores deberán ser tenidos en consideración en futuros estudios, ya que pueden explicar las discrepancias que actualmente nos encontramos.

No es posible encontrar en la serie una relación clara entre actividad aeróbica y la actividad en los diferentes tramos de edad creados, el IMC, y la presencia o ausencia de comorbilidad de los pacientes.

Análisis de los parámetros respiratorios y los datos de actividad ambulatoria registrada

Un vez más, no es posible encontrar más que una correlación muy débil entre los valores del FEV₁% y el número de pasos totales y la distancia recorrida. Es difícil explicar la ausencia de relación entre el parámetro volumétrico más importante, base de las estimaciones de riesgo quirúrgico hasta hace poco tiempo, y cualquier medición de actividad. Sabemos que la sensación de disnea es subjetiva, como se ha demostrado en múltiples estudios de calidad de vida⁶⁸⁹, y que mantiene una vaga relación con los valores de FEV₁ medidos del paciente.

DISCUSIÓN

Sin embargo, en el estudio aparece una relación más intensa con los valores del estudio de difusión de gases. La DLCO sí muestra una relación moderada con todos los parámetros de actividad medidos. La correlación más intensa ocurre con la distancia media caminada en el día. Esto parece significar que, no el volumen si no la calidad del intercambio de gases, es el factor limitante para el desarrollo de la actividad física. Este dato apoya, a su vez, que en la actualidad se considere a la DLCO como el factor predictor independiente de complicaciones cardiorrespiratorias más importante en el ámbito de la cirugía de resección pulmonar y que se haya introducido como una variable fundamental en el modelo matemático desarrollado.

Análisis de los modelos de regresión desarrollados

El valor absoluto de consumo de oxígeno se correlaciona, tal y como ya se conocía, con la edad, el IMC, y en nuestra serie también con el número de pasos medios totales dados al día y la distancia media recorrida. Y el $VO_{2\text{pico}}$ con el número de pasos medios totales dados al día y con la distancia media recorrida, y resulta independiente de factores como la edad, el IMC, la función pulmonar (FEV₁%), o la actividad ambulatoria que puede desarrollar el paciente, pero está fuertemente ligada a la capacidad de difusión del CO.

De los 4 modelos desarrollados, el modelo 2 (que incluye los factores edad, el valor de la DLCO y la distancia media recorrida) es el que muestra el mejor ajuste con una R^2 de 0,937. A pesar de ello, podemos considerar que en 9 pacientes el ajuste no es aceptable, pues el grado de desajuste puede tener implicaciones clínicas. Esta situación es muy difícil de solucionar, pues los pacientes con un VO_2 estimado y medido bajo nunca van a intervenir, serán derivados a tratamientos alternativos con menos riesgo, y por lo tanto nunca podremos saber exactamente si lo que indica el VO_2 estimado es cierto o no.

Observando los datos de la Tabla XI, parece que los pacientes en los que el modelo infraestima el valor del VO_2 está sobre todo en relación con valores de DLCO especialmente bajos, que en el laboratorio el paciente es capaz de superar debido, al menos en 3 de los cuatro casos, a que son pacientes muy jóvenes, y por lo tanto con muy buena situación cardiovascular. Sin embargo, parece existir una tendencia contraria en los pacientes en los que el modelo supraestima el valor del VO_2 , es decir, son pacientes en su mayoría mayores y con DLCO alta.

DISCUSIÓN

A falta de incrementar la muestra de pacientes, especialmente el grupo de enfermos con peor función pulmonar, los datos obtenidos de la medición de la actividad ambulatoria apuntan a que esta prueba puede servir como un sistema de selección previa para reducir el número de pacientes a los que sea imprescindible realizar la prueba de esfuerzo de laboratorio.

En los modelos clásicos de regresión logística, tales como el utilizado en esta investigación, se considera que existe una estructura aditiva entre las variables consideradas predictivas. En caso de que dicha relación lineal no exista, el modelo no descubre las interrelaciones entre las variables seleccionadas.

En resumen, la evidencia de que existe una elevada correlación entre el consumo de oxígeno y la actividad física cotidiana en el período preoperatorio permite plantear nuevas líneas de investigación sobre el valor predictivo de la AFD en la evolución a corto y medio plazo de la resección pulmonar, en términos de complicaciones cardiorrespiratorias intrahospitalarias y de capacidad de ejercicio extrahospitalaria del paciente después de la cirugía.

Resulta muy interesante apreciar que el consumo de oxígeno estimado mediante el modelo matemático es capaz de delimitar mejor la población de pacientes que sufren complicaciones cardiorrespiratorias en el postoperatorio. Este hallazgo, que habrá que analizar en series más amplias, resalta uno de los problemas que pueden tener las pruebas de laboratorio donde el paciente desarrolla un ejercicio intenso que no puede mantener en el tiempo o bien, al contrario, un ejercicio insuficiente por falta de motivación ante las condiciones en las que debe desarrollar la prueba.

No es intención de este estudio cuestionar el valor predictivo de la CPET en la valoración del riesgo quirúrgico, ni su utilidad desde el punto de vista de coste-efectividad. En la actualidad, no se considera la medida de la AFD como un sustituto de la CPET formal, pero esperamos que estudios posteriores con series más amplias y en pacientes más comprometidos funcionalmente, permitan que se afiance como una prueba de cribaje para aquellos sujetos en los que no se puede realizar una CPET formal por presentar algún tipo de contraindicación o limitación, o como alternativa en el caso de no disponer de la posibilidad de realizar una CPET en ese centro.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

De todo lo anteriormente analizado podemos concluir:

1. Los datos clínicos son representativos de una serie de pacientes quirúrgicos estandar seleccionados para resección pulmonar por CP de acuerdo a las recomendaciones de las guías europeas publicadas en 2009¹⁰. Los datos de morbilidad cardiorrespiratoria (14%) y mortalidad (0%) son equiparables a los de otras series.
2. Es posible recoger los datos de actividad ambulatoria de los pacientes de una forma sencilla y asequible mediante el uso de podómetros, y analizarlos de forma estandarizada.
3. Según las tablas de actividad en nuestra serie, los pacientes muestran una actividad preoperatoria muy cercana a lo que se considera un estilo de vida medianamente activo, es decir, más de 7500 pasos, pero menos de 10000 pasos de media por día.
4. La edad, el IMC y la presencia o ausencia de las comorbilidades recogidas no influyen en los datos de actividad ambulatoria media de los pacientes.
5. La proporción de actividad aeróbica desarrollada por los pacientes es baja. Sólo alcanza el 36% de la actividad total desarrollada a lo largo del día.
6. Existe una correlación muy débil entre los valores del FEV₁% y los datos de actividad ambulatoria. La relación más importante está a nivel de FEV₁% y la distancia media recorrida ($r^2=0,164$).
7. Existe una correlación entre el valor de DLCO% y todas las variables de actividad. La correlación más intensa se encuentra entre DLCO y la distancia media recorrida ($r^2= 0,133$) una correlación débil.
8. El valor del consumo de oxígeno alcanzado en valores absolutos se correlaciona con la edad, el IMC, el número de pasos medios totales/día y con la distancia media recorrida/día.
9. El valor del VO₂pico se correlaciona con la DLCO%, el número de pasos medios totales/día y con la distancia media recorrida/día.
10. En el análisis de regresión, la VO₂max se puede predecir mediante un modelo de referencia que incluye la edad y la Distancia media recorrida/día ($r^2=0,927$; $p=0,000$).

CONCLUSIONES

11. El ajuste de los datos es mejor si se añade la variable DLCO% al modelo anterior, aunque no exista una correlación entre DLCO% y VO₂max ($r^2=0,937$; $p=0,000$).
12. El modelo de regresión lineal diseñado para estimar el VO₂max partiendo de la distancia recorrida y la DLCO% es capaz de predecir de una forma estadísticamente significativa aquellos pacientes que van a tener una complicación de tipo cardiorrespiratorio.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFIA

1. Minna J. Harrison's Principles of Internal Medicine: McGraw-Hill; 2004.
2. Perrot E, Guibert B, Mulsant P, et al. Preoperative chemotherapy does not increase complications after nonsmall cell lung cancer resection. *Ann Thorac Surg* 2005;80:423-427.
3. Berry M, Hanna J, Tong B, et al. Risk Factors for Morbidity After Lobectomy for Lung Cancer in Elderly Patients. *Ann Thorac Surg*. 2009;88:1093-1099.
4. Bernard A, Ferrand L, Hagry O, Benoit L, Cheynel N, Favre J. Identification of Prognostic Factors Determining Risk Groups for Lung Resection. *Ann Thorac Surg*. 2000;70:1161-1167.
5. Voltolini L, Rapicetta C, Ligabue T, Luzzi L, Scala V, et al. Short- and Long-Term Results of Lung Resection for Cancer in Octogenarians. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2009;17:147-152.
6. Birim O, Kappetein A, Bogers A. Charlson comorbidity index as a predictor of long-term outcome after surgery for nonsmall cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;28(5):759-762.
7. Sánchez de Cos Escuín J. El cáncer de pulmón en España. Epidemiología, supervivencia y tratamiento actuales. *Arch Bronconeumol*. 2009;45(7):341-348
8. Pastorino U, Borasio P, Francese M, et al. Lung cancer stage is an independent risk factor for surgical mortality. *Tumori*. 2008;94(3):362-369.
9. Marret E, Miled F, Bazelli B, et al. Risk and protective factors for major complications after pneumonectomy for lung cancer. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2010;10:936-939.
10. Brunelli A, Charloux A, Bolliger C, et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J*. 2009;34(1):17-41.
11. Morice R, Peters E, Ryan M, Putnam J, Ali M, Roth J. Exercise testing in the evaluation of patients at high risk for complications from lung resection. *Chest Surg Clin N Am*. 1992;101(2):356-361.
12. McKenna R, Fischel R, Brenner M, et al. Combined operations for lung volume reduction surgery and lung cancer. *Chest Surg Clin N Am*. 1996;110:885-888.
13. Mentzer S, Swanson S. Treatment of patients with lung cancer and severe emphysema. *Chest Surg Clin N Am*. 1999;116:477-479S.
14. Banki F. Pulmonary assessment for general thoracic surgery. *Surg Clin North Am*. 2010;90(5):969-984.

BIBLIOGRAFIA

15. Keddissi J, Kinasewitz G. The more, the better: maximum oxygen uptake and lung resection. *Chest*. 2005;127:1092-1094.
16. Beckles M, Spiro S, Colice G, et al. The physiologic evaluation of patients with lung cancer being considered for resectional surgery. *Chest*. 2003;123:105S–114S.
17. Melendez J, Fischer M. Preoperative pulmonary evaluation of the thoracic surgical patient. *Chest Surg Clin N Am*. 1997;7(4):641-654.
18. Ferlay J, Shin H, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin D. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010;127(12):2893-2917.
19. International Agency for Research on Cancer (IARC). Fast Stats of GLOBOCAN 2008.
20. Sant M, Allemani C, Santaquilani M, Knijn A, Marchesi F, Capocaccia R. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. *Eur J Cancer*. 2009;45(6):931-991.
21. Cayuela A, Rodríguez-Domínguez S, López-Campos J, Vigil E, Otero R. Lung Cancer Mortality Trends in Spain Between 1980 and 2005. *Arch Bronconeumol*. 2008;44(2):70-74.
22. Ministerio de Sanidad y Consumo. La situación del cáncer en España. 10/08/2010; <http://www.msc.es/ca/ciudadanos/enfLesiones/enfNoTransmisibles/docs/situacionCancer.pdf>.
23. Instituto Nacional de Estadística. www.ine.com. Accessed 10/08/2010.
24. Hernández J, Heras F, Cordovilla R, Antolín T, Bollo de Miguel E. Incidencia del carcinoma broncopulmonar en Castilla y León y en Cantabria durante el año 2007. Estudio de la Sociedad Castellano-Leonesa y Cántabra de Patología respiratoria (SOCALPAR). *Arch Bronconeumol*. 2010;46(1):7-14.
25. Grupo de estudio para el carcinoma broncopulmonar de la SOCALPAR. Incidencia del carcinoma broncopulmonar en Castilla y León durante el año 1997. Estudio multicéntrico de la Sociedad Castellano-Leonesa de Patología Respiratoria (SOCALPAR). *Arch Bronconeumol*. 2000;36:313–318.
26. Curado M, Edwards B, Shin H, et al. Cancer incidence in five continents. IARC Scientific Publication. 2007;9(160).
27. Abal Arca J, Blanco Ramos M, García de la Infanta R, Pérez López C, González Pérez L, Lamela López J. Coste hospitalario del diagnóstico del cáncer de pulmón. *Arch Bronconeumol*. 2006;42(11):569-574.
28. Clark R, Ihde D. Small-cell lung cancer: treatment progress and prospects. *Oncology (Huntingt)*. 1998;12(5):647-658.
29. Urschel J. Surgical treatment of peripheral small cell lung cancer. *Chest Surg Clin N Am*. 1997;7(1): 95-103.

BIBLIOGRAFIA

30. Ichinose Y, Hara N, Ohta M, Takamori S, Kawasaki M, Hata K. Comparison between resected and irradiated small cell lung cancer in patients in stages I through IIIa. *Ann Thorac Surg.* 1992;53(1):95-100.
31. Miravet L, Paradís A, Peláez S, Arnal M. Evolución del carcinoma broncopulmonar en el norte de la provincia de Castellón 1993-2002. *Arch Bronconeumol.* 2004;40:553-557.
32. Santos-Martínez M, Currull V, Blanco M, et al. Características del cáncer de pulmón en un hospital universitario. Cambios epidemiológicos e histológicos en relación con una serie histórica. *Arch Bronconeumol.* 2005;41:307-312.
33. Alonso-Fernández M, García-Clemente M, Escudero-Bueno C, Grupo ASTURPAR de Cáncer de Pulmón (GACP). Características del carcinoma broncopulmonar en una región del norte de España. *Arch Bronconeumol.* 2005;41:478-483.
34. Sánchez de Cos Escuin J, Disdier Vicente C, Corral Peñafiel J, Riesco Miranda J, Sojo González M, Masa Jiménez J. Supervivencia global a largo plazo en el cáncer de pulmón. Análisis de una serie de 610 pacientes no seleccionados. *Arch Bronconeumol.* 2004;40:268-274.
35. Ferlay J, Shin H, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin D. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer.* 2010.
36. Eurocare 4. <http://eurocare.it>. Accessed 20/09/2010.
37. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según causa de muerte. In: Salud I, ed. Madrid; 2009.
38. www.cancerpulmon.es. Accessed 25/08/2010.
39. Sant M AC, Santaquilani M, Knijn A, Marchesi F, Capocaccia R. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. *Eur J Cancer.* 2009 Apr; 45(6):931-91.
40. Berrino F, De Angelis R, Sant, et al. Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995-99: results of the EURO-CARE-4 study. *The Lancet Oncol.* 2007;8(9):773 - 783.
41. Madrigal Md. Introducción a la estadística de la salud: Curso básico para estudiantes de ciencias de la salud Editorial de la Universidad de Costa Rica; 1989.
42. Olson J. The history of cancer: an annotated bibliography. *ABC-CLIO.* 1989:235.
43. Witschi H. A Short History of Lung Cancer. *Toxicological Sciences.* 2001;64:4-6.
44. Hansen H. Historia cronologica del tratamiento del cancer de pulmon de celula pequeña. *Revisiones en cáncer.* 2003;17(3):125-130.
45. Cornwell J. Los científicos de Hitler: ciencia, guerra y el pacto con el diablo: Editorial Paidós; 2005.
46. Richardson D. Occupational exposures and lung cancer: adjustment for unmeasured confounding by smoking. *Epidemiology.* 2010;21(2):181-186.

BIBLIOGRAFIA

47. Hackshaw A, Law M, Wald N. The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. *British Medical Journal* 1997;315(7114):980–988.
48. O'Reilly K, Mclaughlin A, Beckett W, Sime P. Asbestos-related lung disease. *American Family Physician*. 2007;75(5):683–688.
49. Kabir Z, Bennett K, Clancy L. Lung cancer and urban air-pollution in dublin: a temporal association? *Irish Medical Journal*. 2007;100(2):367–369.
50. Coyle Y, Minahjuddin A, Hynan L, Minna J. An ecological study of the association of metal air pollutants with lung cancer incidence in Texas. *Journal of Thoracic Oncology* 2006;1(7):654–661
51. US Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General. <http://www.surgeongeneral.gov/library/secondhandsmoke>. Accessed 22/07/2010.
52. WHO International Agency for Research on Cancer. Tobacco Smoke and Involuntary Smoking. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans 2002.
53. Gorlova O, Weng S, Zhang Y, et al. Aggregation of cancer among relatives of never-smoking lung cancer patients. *International Journal of Cancer* 2007;121(1):111-118.
54. Jennifer J. Lung cancer in smokers may be a different disease. *Healthy News*; 2010.
55. Boyle P. Cancer, cigarette smoking and premature death in Europe: a review including the Recommendations of European Cancer Experts Consensus Meeting, Helsinki, October 1996. *Lung Cancer*. 1997;17(1):1-60.
56. Woloshin S, Schwartz L, Welch H. The risk of death by age, sex, and smoking status in the United States: putting health risks in context. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(12):845-853.
57. Centers for Disease Control and Prevention. Smoking-Attributable Mortality, Years of Potential Life Lost, and Productivity Losses United States, 2000-2004 *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2008;57(45):1226-1228.
58. Cobacho Tornell M. El coste de mortalidad asociado al consumo de tabaco en España. *Rev Esp Salud Pública*. 2010;84:271-280.
59. Encuesta Nacional sobre Consumo de Tabaco. Vol 1502: Boletín Epidemiológico Semanal; 1981: 289-291.
60. Bosetti C, Levi F, Lucchini F, Negri E, Vecchia C. Lung cancer mortality in European women: recent trends and perspectives. *Ann Oncol*. 2005;16:1597-1604.
61. Cerveri I, Accordini S, Verlato G, et al. Variations in the prevalence across countries of chronic bronchitis and smoking habits in young adults. *Eur Respir J*. 2001;18:85–92.
62. Domagala-Kulawik J. Effects of cigarette smoke on the lung and systemic immunity. *Journal of Phisiology and Pharmacology*. 2008;59(6):19–34.

BIBLIOGRAFIA

63. Gerhardsson de Verdier M. The Big Three Concept. A Way to Tackle the Health Care Crisis? The Proceedings of the American Thoracic Society. 2008;5:800-805
64. Poe R, Dass T, Celebic A. Small airway testing and smoking in predicting risk in surgical patients. *Am J Med Sci.* 1982;283(2):57-63.
65. Dubey S, Charles A, Powell C. Update in Lung Cancer 2007. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:941-946.
66. Society AT. Cigarette smoking and health. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 153 (2): 861-865.
67. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease. Role of exercise capacity and health status. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:544-549.
68. McRobbie H, Thornley S. La importancia de tratar la dependencia tabáquica. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:620-628.
69. Didilescu A, Hanganu S, Galie N, et al. The role of smoking in changing essential parameters in body homeostasis. *Pneumologia.* 2009;58(2):89-94.
70. Lavi S, Prasad A, Yang E, et al. Smoking is associated with epicardial coronary endothelial dysfunction and elevated white blood cell count in patients with chest pain and early coronary artery disease. *Circulation.* 2007;115:2621-2627.
71. Willett W, Green A, Stampfer M, et al. Relative and absolute excess risks of coronary heart disease among women who smoke cigarettes. *N Engl J Med.* 1987;317(21):1303-1309.
72. Teo K, Ounpuu S, Hawken S, et al. Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case-control study. *Lancet.* 2006;368:647-658.
73. Wannamethee G, Shaper A, Macfarlane P, Walker M. Risk factors for sudden cardiac death in middle-aged British men. *Circulation.* 1995;91:1749-1756.
74. Goldstein L, Adams R, Alberts M, et al. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke.* 2006;37:1583-1633.
75. Vardulaki K, Walker N, Day N, Duffy S, Ashton H, Scott R. Quantifying the risks of hypertension, age, sex and smoking in patients with abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg.* 2000;87:195-200.

BIBLIOGRAFIA

76. Critchley J, Capewell S. Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004(1):CD003041.
77. Hooi J, Stoffers H, Kester A, et al. Risk factors and cardiovascular diseases associated with asymptomatic peripheral arterial occlusive disease. The Limburg PAOD Study. *Peripheral Arterial Occlusive Disease. Scand J Prim Health Care.* 1998;16: 177-182.
78. Norgren L, Hiatt W, Dormandy J, et al. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease. 2007;26:81-157
79. Ciro M, de Torres J, Montes de Oca M. Aspectos sistémicos y factores pronósticos. *Arch Bronconeumol.* 2007;43(3):25-34.
80. Arson Y, Shoenfeld, Amital H. Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity. *J Autoimmun.* 2010;34(3):J258-265
81. Rennard S, Daughton D. Smoking cessation. *Chest Surg Clin N Am.* 2000;117:360S–364S.
82. Lundbäck B, Lindberg A, Lindström M, Ronmark E, Jonsson A, Jonsson E. Not 15 but 50% of smokers develop COPD? Report from the obstructive lung disease in Northern Sweden studies. *Respir Med.* 2003;97:115–122.
83. Cornwell W, Kim V, Song C, Rogers T. Pathogenesis of inflammation and repair in advanced COPD. *Semin Respir Crit Care Med* 2010;31(3):257-266.
84. Turato G, Zuin R, Miniati M, et al. Airway inflammation in severe chronic obstructive pulmonary disease: relationship with lung function and radiologic emphysema. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:105–110.
85. Saetta M, Di Stefano A, Turato G, et al. CD8 T-lymphocytes in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:822–826.
86. Goldkorn T, Filosto S. Lung injury and cancer: Mechanistic insights into ceramide and EGFR signaling under cigarette smoke. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2010;43(3):259-268.
87. Cohen B. Is pulmonary dysfunction the common denominator for the multiple effects of cigarette smoking? *Lancet.* 1978;2(8098):1024-1027.
88. Young R, Hopkins R, de Navidad T, Negro P, Metcalf P, Gamble G. COPD prevalence is increased in lung cancer, independent of age, sex and smoking history. *Eur Respir J.* 2009;34(82):380-386.
89. Papi A, Bellettato C, Braccioni F, Romagnoli M, Casolari P, et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:1114–1121.

BIBLIOGRAFIA

90. Engels E. Inflammation in the development of lung cancer: epidemiological evidence. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2008;8:605–615.
91. Schottenfeld D, Beebe-Dimmer J. Chronic inflammation: a common and important factor in the pathogenesis of neoplasia. *CA Cancer J Clin.* 2006;56:69–83.
92. Holtzman M, Tyner J, Kim E, Lo M, Patel A, et al. Acute and chronic airway responses to viral infection: implications for asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2005;2:132–140.
93. Lange P, Nyboe J, Appleyard M, Jensen G, Schnohr P. Ventilatory function and chronic mucus hypersecretion as predictors of death from lung cancer. *Am Rev Respir Dis.* 1990;141(3):613-617.
94. Nomura A, Stemmermann G, Chyou P, Marcus E, Buist A. Prospective study of pulmonary function and lung cancer. *Am Rev Respir Dis.* 1991;144(2):307-311.
95. Sobradillo Peña V. Estudio IBERPOC. Prevención del tabaquismo. 2000;2(3):139-140.
96. Soler Cataluña J, Martínez García M. Factores pronósticos de la EPOC. *Arch Bronconeumol.* 2007;43(12):680-691.
97. Patel J, Bach P, Kris M. Lung Cancer in US women. A contemporary epidemic. *JAMA.* 2004;291:1763-1768.
98. Quoix E, Menecier B. What's new in the epidemiology of Lung Cancer: the female aspect. *Breathe.* 2006;2:339-344.
99. Ramchandran K, Patel J. Sex differences in susceptibility to carcinogens. *Semin Oncol.* 2009;36(6):516-523.
100. Cote C, Chapman K. Diagnosis and treatment considerations for women with COPD. *Int J Clin Pract* 2009;63(3):486-493.
101. Guerra S, Sherrill D, Venker C, Ceccato C, Halonen M, Martinez F. Chronic bronchitis before age 50 years predicts incident airflow limitation and mortality risk. *Thorax* 2009;64:894-900
102. Halbert R, Isonaka S, George D, Iqbal A. Interpreting COPD prevalence estimates: what is the true burden of disease? *Chest Surg Clin N Am.* 2003;123:1684-1692.
103. Soriano J, Maier W, Egger P, et al. Recent trends in physician diagnosed COPD in women and men in the UK. *Thorax.* 2000;55:789-794.
104. Sterk P. Let's not forget: the GOLD criteria for COPD are based on post-bronchodilator FEV1. *Eur Respir J.* 2004;23: 497-498.
105. Rabe K, Hurd S, Anzueto A, et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:532–555.

BIBLIOGRAFIA

106. Soriano J, Miravittles M. Datos epidemiológicos de EPOC en España. Arch Bronconemol. 2007;43(1): 2-9.
107. Hardie J, Buist A, Vollmer W, Ellingsen I, Bakke P, Morkve O. Risk of over-diagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers. Eur Respir J. 2002;20:1117-1122.
108. Rennard S. COPD: overview of definitions, epidemiology, and factors influencing its development. Chest Surg Clin N Am. 1998;113:235S–241S
109. Mannino D. COPD: Epidemiology, Prevalence, Morbidity and Mortality, and Disease Heterogeneity. Chest Surg Clin N Am. 2002;121:121S-126S.
110. Comité Científico del Estudio IBERPOC. Proyecto IBERPOC: un estudio epidemiológico de la EPOC en España. Arch Bronconeumol. 1997;33:293-299.
111. Sobradillo V, Miravittles M, Jiménez-Ruiz C, et al. Estudio IBERPOC en España: prevalencia de síntomas respiratorios habituales y delimitación crónica al flujo aéreo. Arch Bronconeumol 1999;35:159-166.
112. Sobradillo V, Miravittles M, Gabriel R, et al. Geographical variations in prevalence and underdiagnosis of COPD. Results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. Chest Surg Clin N Am. 2000;118:981-989.
113. Price D, Crockett A, Arne M, et al. Spirometry in primary care case-identification, diagnosis and management of COPD. Prim Care Respir J 2009;18:216-223.
114. Canals-Borrajo G, Martínez-Andión B, Cigüenza-Fuster M, et al. Spirometry for detection of undiagnosed chronic obstructive pulmonary disease in primary care. Eur J Gen Pract. 2010;16(4):215-221.
115. Miravittles M, Soriano J, García-Río F, et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. Thorax. 2009;64:863-868.
116. Rennard S, Decramer M, Calverley P, et al. Impact of COPD in North America and Europe in 2000: subjects perspective of Confronting COPD International Survey. Eur Respir J. 2002;20:799–805.
117. Buist A, Vollmer W, McBurnie M. Worldwide burden of COPD in high- and low-income countries. Part I. The burden of obstructive lung disease (BOLD) initiative. Int J Tuberc Lung Dis. 2008;12(7):703-708.
118. Miravittles M, Murio C, Guerrero T, Gisbert R. Costs of Chronic Bronchitis and COPD. A 1-Year Follow-up Study. Chest Surg Clin N Am. 2003;123(3):784-791.
119. Godtfredsen N, Lam T, Hansel T, et al. COPD-related morbidity and mortality after smoking cessation: status of the evidence. Eur Respir J. 2008;32(4):844-853.
120. Hunter K, Garlick P, Broom I, Anderson S, McNurlan M. Effects of smoking and abstention from smoking on fibrinogen synthesis in humans. Clin Sci. 2001;100:459-465.

BIBLIOGRAFIA

121. Eliasson B, Hjalmarson A, Kruse E, Landfeldt B, Westin A. Effect of smoking reduction and cessation on cardiovascular risk factors. *Nicotine & Tobacco Research*. 2001;3:249-255.
122. Terres W, Becker P, Rosenberg A. Changes in cardiovascular risk profile during the cessation of smoking. *Am J Med Sci*. 1994;97:242-249.
123. Morita H, Ikeda H, Haramaki N, Eguchi H, Imaizumi T. Only two-week smoking cessation improves platelet aggregability and intraplatelet redox imbalance of long-term smokers. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:589-594.
124. Rea T, Heckbert S, Kaplan R, Smith N, Lemaitre R, Psaty B. Smoking status and risk for recurrent coronary events after myocardial infarction. *Ann Intern Med*. 2002;137:494-500.
125. Robbins A, Manson J, Lee I, Satterfield S, Hennekens C. Cigarette smoking and stroke in a cohort of U.S. male physicians. *Ann Intern Med*. 1994;120:458-462.
126. Jonason T, Bergstrom R. Effects on the risk of peripheral vascular complications, myocardial infarction and mortality. Cessation of smoking in patients with intermittent claudication. *Acta Med Scand*. 1987;221:253-260.
127. Baser S, Shannon V, Eapen G, et al. Smoking Cessation After Diagnosis of Lung Cancer Is Associated With a Beneficial Effect on Performance Status. *Chest Surg Clin N Am*. 2006;130:1784-1790.
128. Mason D, Subramanian S, Nowicki E, et al. Impact of smoking cessation before resection of lung cancer: a Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery Database study. *Ann Thorac Surg*. 2009;88(2):362-370; discussion 370-361.
129. Chee-Keong Toh E-HW, Wan-Teck Lim, Swan-Swan Leong. A Retrospective Analysis With Advanced Non-small Cell Lung Cancer Behavior and Survival Outcome of Patients. *Chest Surg Clin N Am*. 2004; 126:1750-1756.
130. Ley Antitabaco 42/2010; 2010.
131. Ley Antitabaco 28/2005: BOE núm 309 pág 42241-250.
132. Sociedad Española de Especialistas en Tabaquismo. <http://www.sedet.es>. Accessed 20/09/2010.
133. Instituto Nacional de Estadística. <http://www.ine.es> Accessed 20/09/2010.
134. Hernández Hernández J, Tapias del Pozo J, Moreno Canelo P, Rodríguez Puebla A, Paniagua Tejo S, Sánchez Marcos J. Incidencia del cáncer de pulmón en la provincia de Ávila. Año 2002 y tendencia en una década. *Arch Bronconeumol*. 2004;40:304-310.
135. Licker M, de Perrot M, Hohn L, et al. Perioperative mortality and major cardio-pulmonary complications after lung surgery for non-small cell carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999;15(3):314-319.

BIBLIOGRAFIA

136. Cerfolio R, Bryant A. Survival of patients with true pathologic stage I non-small cell lung cancer. *Annals of Thoracic Surgery* 2009;88(3):917-923.
137. Belani C. Multimodality management of regionally advanced non-small-cell lung cancer. *Semin Oncol* 1993;20(4):302-314.
138. Pearson F. Non-small cell lung cancer: role of surgery for stages I-III. *Chest Surg Clin N Am.* 1999;116(6):500S-503S.
139. Wada H, Nakamura T, Nakamoto K, Maeda M, Watanabe Y. Thirty-day operative mortality for thoracotomy in lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;115(1):70-73.
140. Schreiber D, Rineer J, Weedon J, et al. Survival outcomes with the use of surgery in limited-stage small cell lung cancer: should its role be re-evaluated? *Cancer.* 2010;116(5):1350-1357.
141. Badzio A, Kurowski K, Karnicka-Mlodkowska H, Jassem J. A retrospective comparative study of surgery followed by chemotherapy vs. non-surgical management in limited-disease small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004;26:183-188.
142. Lim E, Belcher E, Yap Y, Nicholson A, Goldstraw P. The role of surgery in the treatment of limited disease small cell lung cancer: time to reevaluate. *J Thorac Oncol.* 2008;3(11):1267-1271.
143. Sánchez Hernández I, Izquierdo Alonso J, Almonacid Sánchez C. Situación epidemiológica y pronóstica del cáncer de pulmón en nuestro medio. *Arch Bronconeumol.* 2006;42(11):594-599.
144. Pfannschmidt J, Muley T, Bülzebruck H, Hoffmann H, Dienemann H. Prognostic assessment after surgical resection for non small cell lung cancer: experiences in 2083 patients. *LungCancer.* 2007;55:371-377.
145. Goya T, Asamura H, Yoshimura H, et al. Prognosis of 6644 resected non-small cell lung cancers in Japan: a Japanese lung cancer registry study. *Lung Cancer.* 2005;50(2):227-234.
146. Einhorn L. Neoadjuvant and adjuvant trials in non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 1998;65(1):208-211.
147. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer. A meta-analysis using update data on individual patients from 52 randomized clinical trials. *BMJ.* 1995;311:899-909.
148. Jimenez M, van Baardwijk A, Aerts H, et al. Effectiveness of surgery and individualized high-dose hyperfractionated accelerated radiotherapy on survival in clinical stage I non-small cell lung cancer. A propensity score matched analysis. *Radiother Oncol.* 2010;97(3):413-417.

BIBLIOGRAFIA

149. Brenner H. Long-term survival rates of cancer patients achieved by the end of the 20th century: a period analysis. *Lancet*. 2002;360:1131–1135.
150. Strand T, Rostad H, Moller B, Norstein J. Survival after resection for primary lung cancer: a population based study of 3211 resected patients. *Thorax*. 2006;61:710–715.
151. Bolliger C, Perruchoud A. Functional evaluation of the lung resection candidate. *Eur Respir J*. 1998;11(1):198-212.
152. Alpard S, Duarte A, Bidani A, Zwischenberger J. Pathogenesis and management of respiratory insufficiency following pulmonary resection. *Semin Surg Oncol*. 2000;18(2):183-196.
153. Leo F, Pelosi G, Sonzognib A, Chilosi M, Bonomoe G, Spaggiari L. Structural lung damage after chemotherapy. Fact or fiction?. *Lung Cancer*. 2010;67:306–310.
154. Bolliger C, Jordan P, Soler M, et al. Pulmonary function and exercise capacity after lung resection. *Eur Respir J* 1996;9(3):415-421.
155. Novoa N, Varela G, Jiménez M, Aranda J. Influence of major pulmonary resection on postoperative daily ambulatory activity of the patients. *Interact CardioVasc Thorac Surg*. 2009;9:934-938.
156. Varela G. Los limites de la resección pulmonar. *Arch Bronconeumol*. 1998;34(10):471-472.
157. Kearney D, Lee T, Reilly J, DeCamp M, Sugarbaker D. Assessment of operative risk in patients undergoing lung resection. Importance of predicted pulmonary function. *Chest Surg Clin N Am*. 1994;105(3):753-759.
158. American College of Physicians. Preoperative pulmonary function testing. *Ann Intern Med*. 1990;112(10):793-794.
159. Bolliger C, Soler M, Stulz P, et al. Evaluation of high-risk lung resection candidates: pulmonary haemodynamics versus exercise testing. A series of five patients. *Respiration*. 1994;61(4):181-186.
160. Bezjak A, Payne D. Radiotherapy in the management of non-small-cell lung cancer. *World J Surg*. 1993;17(6):741-750.
161. Cooper J, Trulock E, Triantafillou A, et al. Bilateral pneumectomy (volume reduction) for chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995;109(1):106-116.
162. Ginsberg R, Rubinstein L. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg*. 1995;60(3):615-622.
163. Ferguson M. Assessment of operative risk for pneumonectomy. *Chest Surg Clin N Am*. 1999;9(2):339-351.

BIBLIOGRAFIA

164. Varela G, Brunelli A, Rocco G, Jiménez M, Salati M, Gatani T. Evidence of Lower Alteration of Expiratory Volume in Patients With Airflow Limitation in the Immediate Period After Lobectomy. *Ann Thorac Surg.* 2007;84:417–422.
165. Korst R, Ginsberg R, Ailawadi M, et al. Lobectomy improves ventilatory function in selected patients with severe COPD. *Ann Thorac Surg.* 1998;66:898–902.
166. Carretta A, Zannini P, Puglisi A, et al. Improvement of pulmonary function after lobectomy for non-small cell lung cancer in emphysematous patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999;15:602–607.
167. Brunelli A, Sabbatini A, Xiumé F, et al. Interactive Cardiovasc Thorac Surg. A model to predict the decline of the forced expiratory volume in one second and the carbon monoxide lung diffusion capacity early after major lung resection. 2005;4:61–65.
168. Brunelli A, Refai M, Xiumé F, et al. Evaluation of expiratory volume, diffusion capacity and exercise tolerance following major lung resection: a prospective follow-up analysis. *Chest Surg Clin N Am.* 2007;131:141–147.
169. Varela G, Brunelli A, Rocco G, et al. Predicted versus observed FEV1 in the immediate postoperative period after pulmonary lobectomy. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;30:644-648.
170. McKenna R. Thoracoscopic lobectomy with mediastinal sampling in 80-year-old patients. *Chest Surg Clin N Am.* 1994;106(6):1902-1904.
171. Nakata M, Saeki H, Yokoyama N, Kurita A, Takiyama W, Takashima S. Pulmonary function after lobectomy: video-assisted thoracic surgery versus thoracotomy. *Ann Thorac Surg* 2000;70(3):938-941.
172. Yim A, Wan S, Lee T, Arifi A. VATS lobectomy reduces cytokine responses compared with conventional surgery. *Ann Thorac Surg.* 2000;70(1): 243-247.
173. Xu Y, Tan Z, Wang S, Shao H, Zhu X. Effect of thoracic epidural anesthesia with different concentrations of ropivacaine on arterial oxygenation during one-lung ventilation *Anesthesiology.* 2010;112(5):1146-1154.
174. Sullivan E. The Role of the Anesthesiologist in Thoracic Surgery: We Can Make A Difference! *J Cardiothorac Vasc Anest.* 2009;23(6):761-765.
175. Liu H, Chang C, Lin P, Chang J, Hsieh M. Thoracoscopic-assisted lobectomy. Preliminary experience and results. *Chest Surg Clin N Am.* 1995;107(3):853-855.
176. Olsen G. Lung cancer resection. Who's inoperable?. *Chest Surg Clin N Am.* 1995; 108 (2): 298-299.
177. Donabedian A. The quality of care. How can it be assessed? *JAMA.* 1988;260:1743–1748.

BIBLIOGRAFIA

178. Clavien P, Sanabria J, Strasberg S. Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy. *Surgery*. 1992;111:518–526.
179. Clavien P, Camargo C, Croxford R, Langer B, Levy G, Greig P. Definition and classification of negative outcomes in solid organ transplantation: Application in liver transplantation. *Ann Surg* 1994;220:109–120.
180. Clavien P, Sanabria J, Mentha G, et al. Recent results of elective open cholecystectomy in a North American and a European center: Comparison of complications and risk factors. *Ann Surg*. 1992;216:618–626.
181. Whittle J, Steinberg E, Anderson G, Herbert R. Use of Medicare claims data to evaluate outcomes in elderly patients undergoing lung resection for lung cancer. *Chest Surg Clin N Am*. 1991;100(3):729-734.
182. Winslow C, Solomon D, Chassin M, Kosecoff J, Merrick N, Brook R. The appropriateness of carotid endarterectomy. *N Engl J Med*. 1988;318(12):721-727.
183. Duque J, Ramos G, Castrodeza J, et al. Early complications in surgical treatment of lung cancer: a prospective, multicenter study. Grupo Cooperativo de Carcinoma Broncogénico de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. *Ann Thorac Surg*. 1997;63(4):944-950.
184. Damhuis R, Schutte P. Resection rates and postoperative mortality in 7,899 patients with lung cancer. *Eur Respir J*. 1996;9(1):7-10.
185. Mansour Z, Kochetkova E, Santelmo N, et al. Risk Factors for Early Mortality and Morbidity After Pneumonectomy: A Reappraisal. *Ann Thorac Surg*. 2009;88:1737–1744.
186. Birim O, Maat A, Kappetein A, van Meerbeeck J, Damhuis R, Bogers A. Validation of the Charlson comorbidity index in patients with operated primary non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2003;23(1):30-34.
187. Dales R, Dionne G, Leech J, Lunau M, Schweitzer I. Preoperative prediction of pulmonary complications following thoracic surgery. *Chest Surg Clin N Am*. 1993;104(1):155-159.
188. Nagasaki F, Flehinger B, Martini N. Complications of surgery in the treatment of carcinoma of the lung. *Chest Surg Clin N Am*. 1982;82(1):25-29.
189. Yano T, Yokoyama H, Fukuyama Y, Takai E, Mizutani K, Ichinose Y. The current status of postoperative complications and risk factors after a pulmonary resection for primary lung cancer. A multivariate analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1997;11(3):445-449.

BIBLIOGRAFIA

190. Deslauriers J, Ginsberg R, Piantadosi S, Fournier B. Prospective assessment of 30-day operative morbidity for surgical resections in lung cancer. *Chest Surg Clin N Am.* 1994;106(6 Suppl):329S-330S.
191. Seely A, Ivanovic J, Threader J, et al. Systematic Classification of Morbidity and Mortality After Thoracic Surgery. *Ann Thorac Surg.* 2010;90:936–942.
192. Ivanovic J, Al-Hussaini A, Al-Shehab D, et al. Evaluating the reliability and reproducibility of the Ottawa Thoracic Morbidity and Mortality classification system. *Ann Thorac Surg.* 2011;91(2):387-393.
193. DeOliveira M, Winter J, Schafer M, et al. Assessment of complications after pancreatic surgery: a novel grading system applied to 633 patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg.* 2006; 244:931–939.
194. Gonzalgo M, Pavlovich C, Trock B, Link R, Sullivan W, Su L. Classification and trends of perioperative morbidities following laparoscopic radical prostatectomy. *J Urol.* 2005;174:135–139.
195. Kocak B, Koffron A, Baker T, et al. Proposed classification of complications after live donor nephrectomy. *Urology.* 2006;67:927–931.
196. Tamura S, Sugawara Y, Kaneko J, et al. Systematic grading of surgical complications in live liver donors according to Clavien’s system. *Transpl Int.* 2006;19:982–987.
197. Mazeh H, Samet Y, Abu-Wasel B, et al. Application of a novel severity grading system for surgical complications after colorectal resection. *J Am Coll Surg.* 2009;208:355–361.
198. Novoa N, Ballesteros E, Jiménez M, Aranda J, Varela G. Chest physiotherapy revisited: evaluation of its influence on the pulmonary morbidity after pulmonary resection. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011;40(1):130-134.
199. Puente-Maestu L, Ruiz-Martón J. Las pruebas de esfuerzo en la cirugía resectiva pulmonar. *Arch Bronconeumol.* 2003;39:126-132.
200. Cerfolio R, Allen M, Trastek V, et al. Lung resection in patients with compromised pulmonary function. *Ann Thorac Surg.* 1996;62:348.
201. Perkins F, Kehlet H. Chronic pain as an outcome of surgery: A review of predictive factors. *Anesthesiology.* 2000;93:1123-1133.
202. Jain S, Datta S. Postoperative pain management. *Chest Surg Clin N Am.* 1997;7:773-799.
203. Jain S, Datta S, Tundis D. Management of chronic postthoracotomy pain. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 1999;3:191-203.
204. Cywinski J. The Role of the Anesthesiologist in Thoracic Surgery: We Can Make A Difference! *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia.* 2009;23(6):761-765.

BIBLIOGRAFIA

205. Harpole D, DeCamp M, Daley J, et al. Prognostic models of thirty-day mortality and morbidity after major pulmonary resection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999;117:969-979.
206. Fan E, Needham D, Stewart T. Ventilatory management of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *J Am Med Assoc.* 2005;294:2889–2896.
207. Sabanathan S, Eng J, Mearns A. Alterations in respiratory mechanisms following thoracotomy. *J Roy Coll Surg Edinb.* 1990;35:144.
208. Tremblay L, Valenza F, Ribeiro S, Li J, Slutsky A. Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos mRNA expression in an isolated rat lung model. *J Clin Invest.* 1997;99:944–952.
209. Michelet P, D'Journo X, Roch A, et al. Protective ventilation influences systemic inflammation after esophagectomy: a randomized controlled study. *Anesthesiology.* 2006;105:911–919.
210. Licker M, Diaper J, Villiger Y, et al. Impact of intraoperative lung-protective interventions in patients undergoing lung cancer surgery. *Critical Care.* 2009;13(2).
211. Fernández-Pérez E, Keegan M, Brown D, Hubmayr R, Gajic O. Intraoperative tidal volume as a risk factor for respiratory failure after pneumonectomy. *Anesthesiology.* 2006;105(1):14-18.
212. Leo F, Solli P, Spaggiari L, et al. Respiratory Function Changes After Chemotherapy: An Additional Risk for Postoperative Respiratory Complications? *Ann Thorac Surg.* 2004;77:260–265.
213. Dowie J, Wildman M. Choosing the surgical mortality threshold for high risk patients with stage Ia non-small cell lung cancer: insights from decision analysis. *Thorax.* 2002;57:7–10.
214. Treasure T. Whose lung is it anyway? *Thorax.* 2002;57:3–4.
215. Ginsberg R, Hill L, Eagan R, et al. Modern thirty-day operative mortality for surgical resections in lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983;86(5):654-658.
216. Jordan S, Mitchell J, Quinlan G, Goldstraw P, Evans T. The pathogenesis of lung injury following pulmonary resection. *Eur Respir J.* 2000;15(4):790-799.
217. Romano P, Mark D. Patient and hospital characteristics related to in-hospital mortality after lung cancer resection. *Chest Surg Clin N Am.* 1992;101(5):1332-1337.
218. Little A, Rusch V, Bonner J. Patterns of surgical care of lung cancer patients. *Ann Thorac Surg.* 2005;80:2051–2056.
219. Duque J, Rami-Porta R, Almaraz A, et al. Parámetros de riesgo en la cirugía del carcinoma broncogénico. *Arch Bronconeumol.* 2007;43:143–149.

BIBLIOGRAFIA

220. Roos N, Ramsey E. A population-based study of prostatectomy: outcomes associated with differing surgical approaches. *J Urol*. 1987;137(6):1184-1188.
221. Sioris T, Sihvo E, Sankila R, Salo J. Effect of surgical volume and hospital type on outcome in non-small cell lung cancer surgery: a finnish population-based study. *LungCancer*. 2008;59:119–125.
222. Gross T, Roth C, Zwimpfer M, Metzger U. How risky is lung resection today?- perioperative morbidity and mortality in open thorax surgery. *Schweiz Med Wochenschr*. 1997;127(11):430-435.
223. Kilic A, Schuchert M, Pettiford B, et al. Anatomic segmentectomy for stage I non-small cell lung cancer in the elderly. *Ann Thorac Surg*. 2009;87(6):1662-1666.
224. Strand T, Rostad H, Damhuis R, Norstein J. Risk factors for 30-day mortality after resection of lung cancer and prediction of their magnitude. *Thorax*. 2007;62(11):991-997.
225. Berrisford R, Brunelli A, Rocco G, Treasure T, Utley M. The European Thoracic Surgery Database project: modelling the risk of in-hospital death following lung resection. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2005;28:306–311.
226. Santos-García G, Varela G, Novoa N, Jiménez M. Prediction of postoperative morbidity after lung resection using an artificial neural network ensemble. *Artif Intell Med*. 2004;30:61-69.
227. Kohman L, Meyer J, Ikins P, Oates R. Random versus predictable risks of mortality after thoracotomy for lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1986;91(4):551-554.
228. Gaensler E, Cugell D, Lindgren I. The role of pulmonary insufficiency in mortality and invalidism following surgery for pulmonary tuberculosis. (Citado por Melendez 1997). *J Thoracic Surg*. 1954;24(163).
229. Bartlett R. The respiratory system in the elderly. *Surgical care of the elderly*. Chicago: Year Book Medical Publisher; 1998: 121-8
230. Kurtz M, Kurtz J, Stommel M, Given C, Given B. Loss of physical functioning among geriatric cancer patients: relationships to cancer site, treatment, comorbidity and age. *Eur J Cancer*. 1997;33(14):2352-2358.
231. Asmis T, Ding K, Seymour L, et al. Age and comorbidity as independent prognostic factors in the treatment of non small-cell lung cancer: a review of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group trials. *J Clin Oncol*. 2008;26(1):54-59.
232. Ferguson M, Parma C, Celauro A, Vigneswaran W. Quality of Life and Mood in Older Patients After Major Lung Resection. *Ann Thorac Surg* 2009;87:1007-1013.
233. Instituto Nacional de Estadística. www.ine.com. Accessed 10/04/2011.

BIBLIOGRAFIA

234. Jaklitsch M, Mery C, Audisio R. The use of surgery to treat lung cancer in elderly patients. *Lancet Oncol.* 2003;4:463-471.
235. Varela G, Toledo J. Pulmonary resection for lung cancer in the elderly. In: *Perioperative care. Currents topics in general thoracic surgery.* Amsterdam: Elsevier; 1992:160-163.
236. Bernet F, Brodbeck R, Guenin M, et al. Age does not influence early and late tumor-related outcome for bronchogenic carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2000;69:913-918.
237. Brown J, Eraut D, Trask C, Davison A. Age and the treatment of lung cancer. *Thorax.* 1996;51:564-568.
238. Nugent W, Edney M, Hammerness P, Dain B, Maurer L, Rigas J. Non-small cell lung cancer at the extremes of age: impact on diagnosis and treatment. *Ann Thorac Surg.* 1997;63:193-197.
239. Selwyn R, Gray S, Landrum M, Klabunde C, et al. Variations in Surgeon Treatment Recommendations for Lobectomy in Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer by Patient Age and Comorbidity. *Ann Surg Oncol.* 2010;17:1581–1588.
240. De Perrot M, Licker M, Reymond M, Robert J, Spiliopoulos A. Influence of age on operative mortality and long-term survival after lung resection for bronchogenic carcinoma. *Eur Respir J* 1999;14:419-422.
241. Morandi U, Stefani A, Golinelli M, et al. Results of surgical resection in patients over the age of 70 years with non small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;11:432-439.
242. Roxburgh J, Thompson J, Goldstraw P. Hospital mortality and long-term survival after pulmonary resection in the elderly. *Ann Thorac Surg.* 1991;51:800-803.
243. Varela G, Roca R, Bagaert M, Larru E, Toledo J. Toracotomía por carcinoma broncogénico en pacientes mayores de 70 años. *Arch Bronconeumol.* 1988;24:67-72.
244. Shirakusa T, Tsutsui M, Iriki N, et al. Results of resection for bronchogenic carcinoma in patients over the age of 80. *Thorax.* 1989;44:189-191.
245. Harviel J, McNamara J, Straehley C. Surgical treatment of lung cancer in patients over the age of 70 years. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1978;75:802-805.
246. Dominguez-Ventura A, Allen M, Cassivi S, Nichols F, Deschamps C, Pairolero P. Lung cancer in octogenarians: factors affecting morbidity and mortality after pulmonary resection. *Ann Thorac Surg.* 2006 82(4):1175-1179.
247. Tudor-Locke C, Bassett D. How many steps/day are enough?. Preliminary pedometer indices for public health. *Sports Med.* 2004;34(1):1-8.
248. Sullivan V, Tran T, Holmstrom A, et al. Advanced age does not exclude lobectomy for non-small cell lung carcinoma. *Chest Surg Clin N Am.* 2005;128:2671-2676.

BIBLIOGRAFIA

249. Cerfolio R, Bryant A. Survival and outcomes of pulmonary resection for non-small cell lung cancer in the elderly: a nested case-control study. *Ann Thorac Surg*. 2006;82:424-429.
250. Goldstraw P. Age does not influence early and late tumor-related outcome after surgery for bronchogenic carcinoma. *Ann Thorac Surg*. 2000;69:678-679.
251. Osaki T, Shirakusa T, Kodate M, Nakanishi R, Mitsudomi T, Ueda H. Surgical treatment of lung cancer in the octogenarian. *Ann Thorac Surg* 1994;57:188-192.
252. Oliaro A, Leo F, Filosso P, Rena O, Parola A, Maggi G. Resection for bronchogenic carcinoma in the elderly. *J Cardiovasc Surg* 1999;40:715-719.
253. Gonzalez-Aragoneses F, Moreno-Mata N, Simon-Adiego C, Peñalver-Pascual R, Gonzalez-Casaurran G, Perea L. Lung cancer surgery in the elderly. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2009;71(3):266-271.
254. Naunheim K, Kesler K, D'Orazio S, Fiore A, Judd D. Lung cancer surgery in the octogenarian. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1994;8:453-456.
255. Padilla J, Peñalver J, Jordá J, Escrivá J, Cerón J, Blasco E. Neumonectomía en pacientes octogenarios. *Arch Bronconeumol*. 2006;42(12):663-665.
256. Sioris T, Salo J, Perhoniemi V, Mattila S. Surgery for lung cancer in the elderly. *Scand Cardiovasc J*. 1999;33(4):222-227.
257. Massard G, Moog R, Wihlm J, et al. Bronchogenic cancer in the elderly: Operative risk and long-term prognosis. *Thorac Cardiovasc Surgeon* 1996;44:40-45.
258. Takamochi K, Oh S, Matsuoka J, Suzuki K. Risk factors for morbidity after pulmonary resection for lung cancer in younger and elderly patients. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. 2011.
259. BTS. BTS guidelines: guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. *Thorax*. 2001;56:89-108.
260. Grupo Cooperativo Médico-Quirúrgico del Carcinoma Broncogénico del Hospital Universitario 12 de Octubre. Carcinoma broncogénico: algoritmo diagnóstico-terapéutico 2001 2001.
261. Varela G, Barberà J, Cordovilla R, Duque J, López-Encuentra A, Puente L. Normativa sobre valoración del riesgo quirúrgico en el carcinoma broncogénico. *Arch Bronconeumol*. 2005;41:686-697.
262. Bernal M, Gómez G, Gómez F. Incremento notable del cáncer de pulmón en mujeres españolas desde el año 2000. *Oncología*. 2005;28:28-33.
263. Henderson B, Ross R, Pike M, Casagrande J. Endogenous hormones as a major factor in human cancer. *Cancer Res*. 1982;42 (8):3232-3239.

BIBLIOGRAFIA

264. Taioli E, Wynder E. Endocrine factors and adenocarcinoma of the lung in women. *J Natl Cancer Inst* 1994;86(11):869-870.
265. De Perrot M, Licker M, Bouchardy C, Usel M, Robert J, Spiliopoulos A. Sex differences in presentation, management, and prognosis of patients with non-small cell lung carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2000;119(1):21-26.
266. Baldini E, Strauss G. Women and lung cancer: waiting to exhale. *Chest Surg Clin N Am*. 1997;112 (4 Suppl):229S-234S.
267. Jahn I, Jockel K, Ahrens W, Drescher K, Muller K, Witzko K. Results of the epidemiology of lung cancer in females. *Pneumologie*. 1990;44(1):14-23.
268. Brownson R, Chang J, Davis J. Gender and histologic type variations in smoking-related risk of lung cancer. *Epidemiology*. 1992;3(1):61-64.
269. Hsu L, Chu N, Liu C, et al. Sex-associated differences in non-small cell lung cancer in the new era: is gender an independent prognostic factor? *Lung Cancer*. 2009;66:262-267.
270. Visbal A, Williams B, Nichols F, et al. Gender differences in non-small-cell lung cancer survival: an analysis of 4,618 patients diagnosed between 1997 and 2002. *Ann Thorac Surg*. 2004;78:209-215.
271. Alexiou C, Onyeaka C, Beggs D, et al. Do women live longer following lung resection for carcinoma? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002;21:319-325.
272. Shafer D, Albain K. Lung cancer outcomes in women. *Semin Oncol*. 2009;36:532-541.
273. Freedman N, Leitzmann M, Hollenbeck A, Schatzkin A, Abnet C. Cigarette smoking and subsequent risk of lung cancer in men and women: analysis of a prospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2008;9:649-656.
274. Feinstein A. The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *J Chronic Dis*. 1970;23:455-468.
275. Guadagnoli E, Weitberg A, Mor V, Silliman R, Glicksman A, Cummings F. The influence of patient age on the diagnosis and treatment of lung and colorectal cancer. *Arch Intern Med*. 1990;150:1485-1490.
276. Janssen-Heijnen M, Schipper R, Razenberg P, Crommelin M, Coebergh J. Prevalence of co-morbidity in lung cancer patients and its relationship with treatment: a population-based study. *Lung Cancer*. 1998;21:105-113.
277. Charlson M, Hollenberg J, Hou J, Cooper M, Pochapin M, Pecker M. Realizing the potential of clinical judgment: a real-time strategy for predicting outcomes and cost for medical in patients. *Am J Med Sci*. 2000;109:189-195.

BIBLIOGRAFIA

278. Charlson M, Pompei P, Ales K, MacKenzie C. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40:373-383.
279. Klabunde C, Legler J, Warren J, Baldwin L, Schrag D. A refined comorbidity measurement algorithm for claims-based studies of breast, prostate, colorectal, and lung cancer patients. *Ann Epidemiol* 2007;17:584-590.
280. Kaplan M, Feinstein A. The importance of classifying initial co-morbidity in evaluating the outcome of diabetes mellitus *J Chronic Dis.* 1974;27:387– 404.
281. Battafarano R, Piccirillo J, Meyers B, et al. Impact of comorbidity on survival after surgical resection in patients with stage I non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;123:280 –287.
282. Singh B, Bhaya M, Stern J, et al. Validation of the Charlson comorbidity index in patients with head and neck cancer: a multi-institutional study. *Laryngoscope* 1997;107:1469 –1475.
283. Newschaffer C, Bush T, Penberthy L, Bellantoni M, Helzlsour K, Diener-West M. Does comorbid disease interact with cancer? An epidemiologic analysis of mortality in a cohort of elderly breast cancer patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1998;53:372– 378.
284. Zincke H, Bergstralh E, Blute M, et al. Radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: long-term results of 1,143 patients from a single institution. *J Clin Oncol* 1994;12:2254–2263.
285. Extermann M, Overcash J, Lyman G, Parr J, Balducci L. Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. *J Clin Oncol* 1998;16:1582–1587.
286. Tammenmagi C, Neslund-Dudas C, Simoff M, Kvale P. Impact of comorbidity on lung cancer survival. *Int. J. Cancer.* 2003;103:792–802.
287. Wang C, Lin Y, Tzao C, et al. Comparison of Charlson comorbidity index and Kaplan-Feinstein index in patients with stage I lung cancer after surgical resection. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;32(6):877-881.
288. Schirren J, Krysa S, Trainer S, Dring P, et al. Surgical treatment and results. *Eur Respir Mon.* 1995;1(1):212-240.
289. Smorenburg S, Van Noorden C. The complex effects of heparins on cancer progression and metastasis in experimental studies. *Pharmacol Rev Clin Esp.* 2001;53:93–105.
290. Hejna M, Raderer M, Zielinski C. Inhibition of metastases by anticoagulants. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91:22–36.

BIBLIOGRAFIA

291. Zacharski L, Henderson W, Rickles F, et al. Effect of warfarin anticoagulation on survival in carcinoma of the lung, colon, head and neck, and prostate. Final report of VA Cooperative Study 75. *Cancer*. 1984;53(10):2046-2052.
292. Schneider B, Geser C, Feurer W. Effect on anticoagulation treatment with RA-233 (mopidamole) on survival in bronchial cancer. *Thromb Haemostas*. 1987;58:508–512.
293. Borsig L. Antimetastatic activities of heparins and modified heparins. Experimental evidence. *Thromb Res*. 2010;125(2):S66-71.
294. Vallejo C, Rabinovich M, Perez J, et al. High-dose cisplatin with dipyridamole in advanced non-small cell lung cancer. A Grupo Oncológico Cooperativo del Sur study. *Am J Clin Oncol*. 1995;18(3):185-188.
295. Aller J, DeFrutos J, Díez A, et al. El carcinoma broncopulmonar en la Comunidad de Castilla y León. Año 1997. In: SOCALPAR, ed. Comorbilidad. Madrid: FAES; 2000:81-88.
296. López-Encuentra A. The Bronchogenic Carcinoma Cooperative Group of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (GCCB-S): Criteria of functional and oncological operability in surgery for lung cancer: a multicenter study. *Lung Cancer*. 1998;20:161-168.
297. Smetana G. Preoperative pulmonary evaluation. *N Engl J Med*. 1999;340(12):937-944.
298. Sin D, Wu L, Man S. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature. *Chest*. 2005;127:1952-1959.
299. Friedman G, Klatsky A, Siegelaub A. Lung function and risk of myocardial infarction and sudden cardiac death. *N Engl J Med*. 1976;294:1071-1075.
300. Curkendall S, DeLuise C, Jones J, et al. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. *Ann Epidemiol*. 2006;16:63-70.
301. Verma S, Yeh E. C-reactive protein and atherothrombosis—beyond a biomarker: an actual partaker of lesion formation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2003;285:1253-1256.
302. Eagle K, Brundage B, Chaitman B, et al. Guidelines for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). *J Am Coll Cardiol*. 1996;27(4):910-948.
303. Bisson A, Stern M, Caubarrere I. Preparation of high-risk patients for major thoracic surgery. *Chest Surg Clin N Am*. 1998;8(3):541-555.

BIBLIOGRAFIA

304. Wirthlin D, Cambria R. Surgery-specific considerations in the cardiac patient undergoing noncardiac surgery. *Prog Cardiovasc Dis*. 1998;40:453–468.
305. Mangano D. Perioperative medicine: NHLBI working group deliberations and recommendations. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2004;18:1–6.
306. Jeffrey C, Kunsman J, Cullen D, Brewster D. A prospective evaluation of cardiac risk index. *Anesthesiology*. 1983;58:462-464.
307. Goldman L, Caldera D, Nussbaum S, et al. Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures. *N Engl J Med*. 1977;297(16):845-850.
308. Detsky A, Abrams H, Forbath N, Scott J, Hilliard J. Cardiac assessment for patients undergoing noncardiac surgery. A multifactorial clinical risk index. *Arch Intern Med*. 1986;146:2131–2134.
309. Lee T, Marcantonio E, Mangione C, et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation*. 1999;100:1043–1049.
310. Fleisher L, Beckman J, Brown K, et al. ACC/AHA 2007 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Care for Noncardiac Surgery: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery): Developed in Collaboration With the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, and Society for Vascular Surgery. *Circulation*. 2007;116(17):e418-499.
311. Jeger R, Probst C, Arsenic R, et al. Long-term prognostic value of the preoperative 12-lead electrocardiogram before major noncardiac surgery in coronary artery disease. *Am Heart J*. 2006;151:508–513.
312. American Society of Anesthesiologists (ASA). Practice advisory for preanesthesia evaluation: a report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Preanesthesia Evaluation. *Anesthesiology*. 2002;96:485–496.
313. Older P, Hall A, Hader R. Cardiopulmonary exercise testing as a screening test for perioperative management of major surgery in the elderly. *Chest*. 1999;116:355– 362.
314. Reilly D, McNeely M, Doerner D, et al. Self-reported exercise tolerance and the risk of serious perioperative complications. *Arch Intern Med J Aust*. 1999;159:2185–2192.
315. Poldermans D, Bax J, Boersma E, et al. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery. The Task

BIBLIOGRAFIA

- Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA). *European Heart Journal*. 2009;30:2769–2812.
316. Boersma E, Kertai M, Schouten O, et al. Perioperative cardiovascular mortality in noncardiac surgery: validation of the Lee cardiac risk index. *Am J Med Sci*. 2005;118:1134–1141.
317. Charlson M, MacKenzie C, Gold J, Ales K, Topkins M, Shires G. Preoperative characteristics predicting intraoperative hypotension and hypertension among hypertensives and diabetics undergoing noncardiac surgery. *Ann Surg*. 1990;212:66–81.
318. Stone J, Foex P, Sear J, Johnson L, Khambatta H, Triner L. Myocardial ischemia in untreated hypertensive patients: effect of a single small oral dose of a beta-adrenergic blocking agent. *Anesthesiology*. 1988;68:495–500.
319. Stone J, Foex P, Sear J, Johnson L, Khambatta H, Triner L. Risk of myocardial ischemia during anaesthesia in treated and untreated hypertensive patients. *Br J Anaesthesia*. 1988;61:675–679.
320. Prys-Roberts C, Meloche R, Foex P. Studies of anaesthesia in relation to hypertension: cardiovascular responses of treated and untreated patients. *Br J Anaesthesia*. 1971;43:122–137.
321. Raby K, Barry J, Creager M, Cook E, Weisberg M, Goldman L. Detection and significance of intraoperative and postoperative myocardial ischemia in peripheral vascular surgery. *JAMA*. 1992;268:222–227.
322. Slogoff S, Keats A. Does perioperative myocardial ischemia lead to postoperative myocardial infarction? *Anesthesiology*. 1985;62:107–114.
323. Lette J, Waters D, Bernier H, et al. Preoperative and long-term cardiac risk assessment: predictive value of 23 clinical descriptors, 7 multivariate scoring systems, and quantitative dipyridamole imaging in 360 patients. *Ann Surg*. 1992;216:192–204.
324. Weisenberg M, Sessler D, Tavdi M, et al. Dose-dependent hemodynamic effects of propofol induction following brotizolam premedication in hypertensive patients taking angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Clin Anesth*. 2010;22(3):190-195.
325. Coriat P, Richer C, Douraki T, et al. Influence of chronic angiotensin-converting enzyme inhibition on anesthetic induction. *Anesthesiology*. 1994;81:299–307.
326. Brabant S, Bertrand M, Eyraud D, Darmon P, Coriat P. The hemodynamic effects of anesthetic induction in vascular surgical patients chronically treated with angiotensin II receptor antagonists. *Anesth Analg*. 1999;89:1388–1392.

BIBLIOGRAFIA

327. Comfere T, Sprung J, Kumar M, et al. Angiotensin system inhibitors in a general surgical population. *Anesth Analg*. 2005;100:636–644.
328. Bertrand M, Godet G, Meersschaert K, Brun L, Salcedo E, Coriat P. Should the angiotensin II antagonists be discontinued before surgery? *Anesth Analg*. 2001;92:26 – 30.
329. Duque J, GCCB-SEPAR. Mortality after pneumonectomy in patients with lung cancer and known cardiac disease. *Lung Cancer*. 2000;29(1):135.
330. Priebe H. Perioperative myocardial infarction-aetiology and prevention. *Br J Anaesthesia*. 2005;95:3–19.
331. Eagle K, Rihal C, Mickel M, Holmes D, Foster E, Gersh B. Cardiac risk of noncardiac surgery: influence of coronary disease and type of surgery in 3368 operations. CASS Investigators and University of Michigan Heart Care Program. Coronary Artery Surgery Study. *Circulation*. 1997;96:1882–1887.
332. McFalls E, Ward H, Moritz T, et al. Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery. *N Engl J Med*. 2004;351:2795–2804.
333. Poldermans D, Schouten O, Vidakovic R, et al. A clinical randomized trial to evaluate the safety of a noninvasive approach in high-risk patients undergoing major vascular surgery: the DECREASE-V Pilot Study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1763–1769.
334. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease: the Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007;28:230–268.
335. Iung B, Baron G, Butchart E, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: the Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*. 2003;24:1231–1243.
336. Otto C. Valvular aortic stenosis: disease severity and timing of intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:2141–2151.
337. Bonow R, Carabello B, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:e1–148.
338. Ramsay J. Anesthesia and Valvular Heart Disease. *Anesthesia & Analgesia*. 2004;Supl:89-92.

BIBLIOGRAFIA

339. Kertai M, Bountiukos M, Boersma E, et al. Aortic stenosis: an underestimated risk factor for perioperative complications in patients undergoing noncardiac surgery. *Am J Med Sci.* 2004;116:8–13.
340. Raymer K, Yang H. Patients with aortic stenosis: cardiac complications in non-cardiac surgery. *Can J Anaesth.* 1998;45:855–859.
341. Torsher L, Shub C, Rettke S, Brown D. Risk of patients with severe aortic stenosis undergoing noncardiac surgery. *Am J Cardiol.* 1998;81:448–452.
342. Zahid M, Sonel A, Saba S, Good C. Perioperative risk of noncardiac surgery associated with aortic stenosis. *Am J Cardiol.* 2005;96:436–438.
343. Reyes V, Raju B, Wynne J, et al. Percutaneous balloon valvuloplasty compared with open surgical commissurotomy for mitral stenosis. *N Engl J Med.* 1994;331:961–967.
344. European Society of Cardiology, Poldermans D, Bax J, Boersma E, et al. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery. *Eur Heart J.* 2009;30(22):2769-2812.
345. Sierra P, Gómez-Luque A, Castillo J, Llau J. Guía de práctica clínica sobre el manejo perioperatorio de antiagregantes plaquetarios en cirugía no cardiaca (Sociedad Española de Anestesiología y Reanimación). *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2011;58(1):1-16.
346. Wilson W, Taubert K, Gewitz M, et al. Prevention of Infective Endocarditis. Guidelines From the American Heart Association: A Guideline From the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation.* 2007;116:1736-1754.
347. Habib G, Hoen B, Tornos P, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009). *Eur Heart J.* 2009;30(19):2369-2413.
348. Zipes D, DiMarco J, Gillette P, et al. Guidelines for clinical intracardiac electrophysiological and catheter ablation procedures: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Clinical Intracardiac Electrophysiologic and Catheter Ablation Procedures): developed in collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26:555–573.
349. Asamura H, Naruke T, Tsuchiya R, Goya T, Kondo H, Suemasu K. What are the risk factors for arrhythmias after thoracic operations? A retrospective multivariate analysis

BIBLIOGRAFIA

- of 267 consecutive thoracic operations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1993;106(6):1104-1110.
350. Harpole D, Liptay M, DeCamp M, Mentzer S, Swanson S, Sugarbaker D. Prospective analysis of pneumonectomy: risk factors for major morbidity and cardiac dysrhythmias. *Ann Thorac Surg.* 1996;61(3):977-982.
351. Amar D, Burt M, Reinsel R, Leung D. Relationship of early postoperative dysrhythmias and long-term outcome after resection of non-small cell lung cancer. *Chest.* 1996;110(2):437-439.
352. Salvatici M, Cardinale D, Spaggiari L, et al. Atrial fibrillation after thoracic surgery for lung cancer: use of a single cut-off value of N-terminal pro-B type natriuretic peptide to identify patients at risk. *Biomarkers.* 2009;24.
353. Cardinale D, Colombo A, Sandri M, et al. Increased perioperative N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels predict atrial fibrillation after thoracic surgery for lung cancer. *Circulation.* 2007;115:1339-1344.
354. Thorgeirsson T, Geller F, Sulem P, et al. A variant associated with nicotine dependence, lung cancer and peripheral arterial disease. *Nature.* 2008;452:638-642.
355. Selim M. Perioperative stroke. *N Engl J Med.* 2007;356:706–713.
356. Brosius F, Hostetter T, Kelepouris E, et al. Detection of chronic kidney disease in patients with or at increased risk of cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association Kidney and Cardiovascular Disease Council; the Councils on High Blood Pressure Research, Cardiovascular Disease in the Young, and Epidemiology and Prevention; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: developed in collaboration with the National Kidney Foundation. *Circulation.* 2006;114:1083–1087.
357. Samuels L, Sharma S, Morris R, et al. Coronary artery bypass grafting in patients with chronic renal failure: a reappraisal. *J Card Surg.* 1996;11:128–133.
358. Takahama M, Yamamoto R, Nakajima R, Tsukioka T, Tada H. Pulmonary resection for lung cancer patients on chronic hemodialysis: clinical outcome and long-term results after operation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2010;11(2):150-153.
359. Obuchi T, Hamanaka W, Yoshida Y, et al. Clinical outcome after pulmonary resection for lung cancer patients on hemodialysis. *Ann Thorac Surg.* 2009;88(6):1745-1748.
360. Ciriaco P, Casiraghi M, Melloni G, et al. Pulmonary resection for non-small-cell lung cancer in patients on hemodialysis: clinical outcome and long-term results. *World J Surg.* 2005;29(11):1516-1519.
361. Tsuchida M, Yamato Y, Aoki T, et al. Complications associated with pulmonary resection in lung cancer patients on dialysis. *Ann Thorac Surg.* 2001;71:435–438.

BIBLIOGRAFIA

362. Akiba T, Marushima H, Hiramatsu M, et al. Video-assisted thoracoscopic surgery for non-small cell lung cancer in patients on hemodialysis. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;16(1):40-44.
363. Melloni G, Casiraghi M, Ciriaco P, Puglisi A, Libretti L, et al. Neoadjuvant chemotherapy and pneumonectomy in a lung cancer patient on hemodialysis. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;53:382–383.
364. Okada M, Koike T, Higashiyama M, Yamato Y, Kodama K, et al. Radical sublobar resection for small-sized non-small cell lung cancer: a multicenter study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;132:769–775.
365. Feringa H, Vidakovic R, Karagiannis S, et al. Impaired glucose regulation, elevated glycated haemoglobin and cardiac ischaemic events in vascular surgery patients. *Diabet Med.* 2008;25:314–319.
366. Noordzij P, Boersma E, Schreiner F, et al. Increased preoperative glucose levels are associated with perioperative mortality in patients undergoing noncardiac, nonvascular surgery. *Eur J Endocrinol.* 2007;156:137–142.
367. Umpierrez G, Isaacs S, Bazargan N, You X, Thaler L, Kitabchi A. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:978–982.
368. Informe preliminar del estudio NICE-SUGAR: la hipoglucemia y su significado para la seguridad del paciente. <http://www.aacepatientsafetyexchange.com/espanol/espanoled14.php> Accessed 12/05/2011.
369. Walter R, Beiser A, Givelber R, et al. Association between glycemic state and lung function: the Framingham Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:911–916.
370. Gibbs J, Cull W, Henderson W, Daley J, Hur K, Khuri S. Preoperative serum albumin level as a predictor of operative mortality and morbidity: results from the National VA Surgical Risk Study. *Arch Surg.* 1999;134:36-42.
371. Dempsey D, Mullen J, Buzby G. The link between nutritional status and clinical outcome: can nutritional intervention modify it? . *Am J Clin Nutr.* 1988;47:352-356.
372. Rich M, Keller A, Schechtman K, Marshall W, Kouchoukos N. Increased complications and prolonged hospital stay in elderly cardiac surgical patients with low serum albumin. *Am J Cardiol* 1989;63:714-718.
373. Schols A, Soeters P, Dingemans A, Mostert R, Frantzen P, Wouters E. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am Rev Respir Dis.* 1993;147:1151-1156.
374. Schols J, Mostert R, Soeters P, Wouters E. Body composition and exercise performance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 1991;46:695-699.

BIBLIOGRAFIA

375. Yang L, Zhou M, Smith M, et al. Body mass index and chronic obstructive pulmonary disease-related mortality: a nationally representative prospective study of 220.000 men in China. *Int J Epidemiol.* 2010;39(4):1027-1036.
376. Celli B, Cote C, Marin J, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2004;350:1005–1012.
377. Busch E, Verazin G, Antkowiak J, Driscoll D, Takita H. Pulmonary complications in patients undergoing thoracotomy for lung carcinoma. *Chest.* 1994;105:760-766.
378. McClave S, Snider H, Spain D. Preoperative issues in clinical nutrition. *Chest.* 1999;115(Suppl 5):S64-70.
379. Bianchi R, de Souza J, Giaciani C, Hoehr N, Toro I. Prognostic factors for complications following pulmonary resection: pre-albumin analysis, time on mechanical ventilation, and other factors. *J Bras Pneumol.* 2006;32:489-494.
380. Win T, Ritchie A, Wells F, Laroche C. The incidence and impact of low body mass index on patients with operable lung cancer. *Clin Nutr.* 2007;26:440-443.
381. Belzberg H, Rivkind A. Preoperative cardiac preparation. *Chest Surg Clin N Am.* 1999;115(5):S82-95.
382. Montes de Oca M, Torres S, Gonzalez Y, et al. Peripheral muscle composition and health status in patients with COPD. *Respiratory Medicine.* 2006;100:1800-1806.
383. Marquis K, Debigaré R, Lacasse Y, et al. Midthigh muscle cross-sectional area is a better predictor of mortality than body mass index in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:809-813.
384. Jakobsson P, Jorfeldt L, Heriksson J. Metabolic enzyme activity in the quadriceps femoris muscle in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151:374-377.
385. Whittom F, Jobin J, Simard P, et al. Histochemical and morphological characteristics of the vastus lateralis muscle in COPD patients. *Med Sci Sports Exerc.* 1998;30:1467-1474.
386. Gosselink R, Troosters T, Decramer M. Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153:976-980.
387. Toral J, Ortega F, Cejudo P, Elias T, Sanchez H, Montemayor T. Fuerza de los músculos periféricos en pacientes con EPOC estable: correlación con parámetros funcionales respiratorios y de calidad de vida. *Arch Bronconeumol.* 1999;35:117-121.
388. Decramer M, Gosselink R, Troosters T, Verschueren M, Evers G. Muscle weakness is related to utilization of health care resources in COPD patients. *Eur Respir J.* 1997;10:417-423.

BIBLIOGRAFIA

389. <http://ht.org.ar/histologia>. Accessed 23/04/2010.
390. Jobin J, Maltais F, Doyon J, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: capillarity and fibertype characteristics of skeletal muscle. *J Cardiopulm Rehad.* 1998;18:432-437.
391. Gosker H, Engelen M, Van Maceren H, et al. Muscle fiber type IIX atrophy is involved in the loss of fat-free mass in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr.* 2002;76:113-119.
392. Maltais F, Simard A, Simard C, Jobin J, Desgagnes P, Leblanc P. Oxidative capacity of the skeletal muscle and lactic acid kinetics during exercise in normal subjects and in COPD. *Am J Respir CritCare Med.* 1996;153:288-293.
393. Casanova C, de Torres J, Montes de Oca M. Aspectos sistémicos y factores pronósticos. *Arch Bronconeumol.* 2007;43 (3):25-34.
394. Jorgensen N, Schwarz P, Holme I, Henriksen B, Petersen L, Backer V. The prevalence of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease-A cross sectional study. *Respir Med J Aust.* 2007;101:177-185.
395. Bolton C, Ionescu A, Shiels K, et al. Associated loss of fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170:1286-1293.
396. García-Aymerich J, Farrero E, Felez M, Izquierdo J, Marrades R, Antó J. Risk factors of readmission to hospital for a COPD exacerbation: a prospective study. *Thorax.* 2003;58:100-105.
397. García-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr T, Anto J. Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based cohort study. *Thorax.* 2006;61:772-778.
398. World Health Organization. Nutritional Anemias: Report of a WHO Scientific Group. Geneva: World Health Organization; 1968.
399. Weiss G, Goodnough L. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med.* 2005;352:1011–1023.
400. Moldawer L, Marano M, Wei H, et al. Cachectin/tumor necrosis factor-alpha alters red blood cell kinetics and induces anemia in vivo. *FASEB J* 1989;3:1637–1643.
401. Means R. Recent developments in the anemia of chronic disease. *Curr Hematol Rep.* 2003;2:116–121.
402. Means R. Advances in the anemia of chronic disease. *Int J Hematol.* 1999;70:7–12.
403. Van der Meer P, Voors A, Lipsic E, Van Gilst W, Van Veldhuisen D. Erythropoietin in cardiovascular diseases. *Eur Heart J.* 2004;25:285–291.
404. Rice L, Alfrey C, Driscoll T, Whitley C, Hachey D, Suki W. Neocytolysis contributes to the anemia of renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1999;33:59–62.

BIBLIOGRAFIA

405. Rogers J, Lacroix L, Durmowitz G, Kasschau K, Andriotakis J, Bridges K. The role of cytokines in the regulation of ferritin expression. *Adv Exp Med Biol.* 1994;356:127–132.
406. Agusti A, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21:347–360.
407. Oudijk E, Lammers J, Koenderman L. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J Suppl* 2003;22(46):5s–13s.
408. Wouters E. Chronic obstructive pulmonary disease. 5: systemic effects of COPD. *Thorax.* 2002;57:1067–1070.
409. Gan W, Man S, Senthilselvan A, Sin D. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a metaanalysis. *Thorax.* 2004;59:574–580.
410. Spruit M, Gosselink R, Troosters T, et al. Muscle force during an acute exacerbation in hospitalised patients with COPD and its relationship with CXCL8 and IGF-I. *Thorax.* 2003;58:752–756.
411. John M, Hoernig S, Doehner W, Okonko D, Witt C, Anker S. Anemia and inflammation in COPD. *Chest* 2005;127:825–829.
412. Similowski T, Agusti A, MacNee W, Schönhofer B. The potential impact of anaemia of chronic disease in COPD. *Eur Respir J.* 2006;27:390–396.
413. Chambellan A, Chailleux E, Similowski T, et al. Prognostic value of the hematocrit in patients with severe COPD receiving longterm oxygen therapy. *Chest.* 2005;128:1201–1208.
414. Schönhofer B, Wenzel M, Geibel M, Kohler D. Blood transfusion and lung function in chronically anemic patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med.* 1998;26:1824–1828.
415. Schönhofer B, Bohrer H, Kohler D. Blood transfusion facilitating difficult weaning from the ventilator. *Anaesthesia.* 1998;53:181–184.
416. Hebert P, Wells G, Blajchman M, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med.* 1999;340:409–417.
417. Schiepers O, Wichers M, Maes M. Cytokines and major depresión. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2005;29:201-217.
418. Pauwels R, Buist S, Calverley P, Jenkins C, Hurd S. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for chronic obstructive pulmonary disease (GOLD). Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001. Update 2006;163:1256-1276.

BIBLIOGRAFIA

419. Buccheri G. Depressive reactions to lung cancer are common and often followed by a poor outcome. *Eur Respir J*. 1998;11:173-178.
420. Faller H, Bulzebruck H, Drings P, Lang H. Coping, distress, and survival among patients with lung cancer. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56:756-762.
421. Montazeri A, Milroy R, Hole D, McEwen J, Gillis C. Anxiety and depression in patients with lung cancer before and after diagnosis: findings from a population in Glasgow, Scotland. *J Epidemiol Community Health*. 1998;52:203-204.
422. Akechi T, Okamura H, Nishiwaki Y, Uchitomi Y. Psychiatric disorders and associated and predictive factors in patients with unresectable non-small-cell lung carcinoma. *Cancer*. 2001;92:2609-2622.
423. Yohannes A, Baldwin R, Connolly M. Depression and anxiety in elderly outpatients with chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and validation of the BASDEC screening questionnaire. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2000;15:1090-1096.
424. Karajgi B, Rifkin A, Doddi S, Kolli R. The prevalence of anxiety disorders in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Psychiatry*. 1990;147:200-201.
425. Yellowlees P, Alpers J, Bowden J, Bryant G, Ruffin R. Psychiatric morbidity in patients with chronic airflow obstruction. *Med J Aust*. 1987;146:305-307.
426. Light R, Merrill E, Despars J, Gordon G, Mutalipassi L. Prevalence of depression and anxiety in patients with COPD. *Chest*. 1985;87:35-38.
427. World Health Organization. Burden of COPD. <http://www.who.int/respiratory/copd/burden/en/>. Accessed 26/04/2010.
428. Hopwood P, Stephens R. Depression in patients with lung cancer: prevalence and risk factors derived from quality-of-life data. *J Clin Oncol*. 2000;18:893-903.
429. Uchitomi Y, Mikami I, Kugaya A, et al. Depression after successful treatment for nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer*. 2000 89(5):1172-1179.
430. Uchitomi Y, Mikami I, Kugaya A, et al. Physician support and patient psychological responses after surgery for nonsmall cell lung carcinoma: a prospective observational study. *Cancer*. 2001;92(7):1926-1935.
431. Geddes D. The natural history of lung cancer: a review based on rates of tumor growth. *Br J Dis Chest*. 1979;73:1-17.
432. Merritt R, Mathisen D, Wain J, et al. Long-term results of sleeve lobectomy in the management of non-small cell lung carcinoma and low-grade neoplasms. *Ann Thorac Surg*. 2009;88(5):1574-1581, discussion 1581-1572.
433. Varela G, Jiménez M, Novoa N, Aranda J. Agreement Between Type of Lung Resection Planned and Resection Subsequently Performed on Lung Cancer Patients. *Arch Bronconeumol*. 2005;41(2):84-87.

BIBLIOGRAFIA

434. International Union Against Cancer. Lung and pleural tumours. In: Sobin LH GM, Wittekind C, ed. TNM classification of malignant tumours. 7th ed. Oxford, England: Wiley-Blackwell; 2009:138–146.
435. Union of International Cancer Control. Lung and pleural tumours. In: Sobin L, Gospodarowicz, MK, Wittekind, C, ed. TNM classification of malignant tumours. 7th ed. Oxford, England: Wiley-Blackwell; 2009:138–146.
436. Rami-Porta R, Ball D, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the T descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2007;2:593– 602.
437. Postmus P, Brambilla E, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for revision of the M descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2007;2:686–693.
438. Shepherd F, Crowley J, Van Houtte P, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals regarding the clinical staging of small-cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2007;2:1067–1077.
439. Travis W, Giroux D, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the inclusion of Carcinoid tumours in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2008;3:1213–1223.
440. Rusch V, Asamura H, Watanabe H, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: a proposal for a new international node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009;4:568 –577.
441. Travis W, Brambilla E, Rami-Porta R, et al. Visceral pleural invasion: pathologic criteria and use of elastic stains: proposals for the 7th edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2008;3:1384–1390.
442. Pepeck J, Chino J, Marks L, et al. How Well does the New Lung Cancer Staging System Predict for Local/Regional Recurrence After Surgery?: A Comparison of the TNM 6 and 7 Systems. *J Thorac Oncol.* 2011;6(4):757-761.
443. Rami-Porta R, Crowley J, Goldstraw P. The revised TNM staging system for lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;15(1):4-9.
444. Klikovits T, End A, Riedl G, Stiebler M, Dekan G, Klepetko W. Effects of reclassification from the TNM-6 into the TNM-7 staging system in bronchoplastic resection for non-small cell lung cancer. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2011;13(1):29-34.

BIBLIOGRAFIA

445. Churchill E, Sweet R, Soutter L, Scanell J. The surgical management of carcinoma of the lung; a study of the cases treated at the Massachusetts General Hospital from 1930 to 1950. *J Thorac Surg.* 1950;20(3):349-365.
446. Fernández L, Pun Y, Espinosa de los Monteros M, Prieto J, Moreno R, Acevedo A. Cáncer de pulmón no células pequeñas. In: SEPAR, ed. *Manual de Neumología y Cirugía Torácica*. Vol 2. Madrid; 1998:1511-1536.
447. Martin J, Ginsberg R, Abolhoda A, et al. Morbidity and Mortality After Neoadjuvant Therapy for Lung Cancer: The Risks of Right Pneumonectomy. *Ann Thorac Surg.* 2001;72:1149–1154.
448. Breyer R, Zippe C, Pharr W, Jensik R, Kittle C, Faber L. Thoracotomy in patients over age seventy years: ten-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1981;81(2):187-193.
449. Weiss W. Operative mortality and five-year survival rates in men with bronchogenic carcinoma. *Chest.* 1974;66(5):483-487.
450. Wahi R, McMurtrey M, DeCaro L, et al. Determinants of perioperative morbidity and mortality after pneumonectomy. *Ann Thorac Surg.* 1989;48(1):33-37.
451. Klemperer J, Ginsberg R. Morbidity and mortality after pneumonectomy. *Chest Surg Clin N Am.* 1999;9(3):515-525.
452. Conlan A, Lukanich J, Shutz J, Hurwitz S. Elective pneumonectomy for benign lung disease: modern-day mortality and morbidity. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995;110(4 Pt 1):1118-1124.
453. Wright C, Wain J, Mathisen D, Grillo H. Postpneumonectomy bronchopleural fistula after sutured bronchial closure: incidence, risk factors, and management. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;112(5):1367-1371.
454. De Perrot M, Licker M, Robert J, Spiliopoulos A. Incidence, risk factors and management of bronchopleural fistulae after pneumonectomy. *Scand Cardiovasc J.* 1999;33(3):171-174.
455. Takaro T. Use of staplers in bronchial closure. In: Grillo H EH, ed. *International Trends in General Thoracic Surgery. Major Challenges*. Vol 2. Philadelphia: W.B. Saunders; 1987:452-457.
456. Vanetti A, Bazelly B. Use of staplers in bronchial closure. Discussion. In: Grillo H EH, ed. *International Trends in General Thoracic Surgery. Major challenges*. Vol 2. Philadelphia: W.B. Saunders; 1987:458-459.
457. Rea F, Marulli G, Schiavon M, et al. A quarter of a century experience with sleeve lobectomy for non small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;34:488—492.

BIBLIOGRAFIA

458. Ludwig C, Stoelben E, Olschewski M, Hasse J. Comparison of morbidity. 30-day mortality and long-term survival after pneumonectomy and sleeve lobectomy for non-small cell lung carcinoma. *Ann Thorac Surg.* 2005;79:968—973.
459. Gaissert H, Mathisen D, Moncure A, Hilgenberg A, Grillo H, Wain J. Survival and function after sleeve lobectomy for lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;111(5):948-953
460. Asamura H, Naruke T, Tsuchiya R, Goya T, Kondo H, Suemasu K. Bronchopleural fistulas associated with lung cancer operations. Univariate and multivariate analysis of risk factors, management, and outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992;104(5):1456-1464.
461. Takeda S, Maeda H, Koma M, et al. Comparison of surgical results after pneumonectomy and sleeve lobectomy for non small cell lung cancer. Trends over time and 20-year institutional experience. *Eur J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;29:276—280.
462. Ferguson M, Lehman A. Sleeve lobectomy or pneumonectomy: optimal management strategy using decision analysis techniques. *Ann Thorac Surg.* 2003;76:1782—1788.
463. Bagan P, Berna P, Pereira J, et al. Sleeve lobectomy versus pneumonectomy: tumor characteristics and comparative analysis of feasibility and results. *Ann Thorac Surg.* 2005;80:2046—2050.
464. Rendina E, Venuta F, Giacomo T, Flaishman I, Fazi P, Ricci C. Safety and efficacy of bronchovascular reconstruction after induction chemotherapy for lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997;114:830—837.
465. Okada M, Nishio W, Sakamoto T, et al. Effect of tumor size on prognosis in patients with non-small cell lung cancer: the role of segmentectomy as a type of lesser resection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;129(1):87-93.
466. Deslauriers J, Gregoire J, Jacques L, Piroux M, Guojinn L, Lacasse Y. Sleeve lobectomy versus pneumonectomy for lung cancer: a comparative analysis of survival and sites of recurrences. *Ann Thorac Surg.* 2004;77:1152—1156.
467. Suen H, Meyers B, Guthrie T, et al. Favorable results after sleeve lobectomy or bronchoplasty for bronchial malignancies. *Ann Thorac Surg.* 1999;67(6):1557-1562.
468. Jalal A, Jeyasingham K. Bronchoplasty for malignant and benign conditions: a retrospective study of 44 cases. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2000;17(4):370-376.
469. Kruger M, Uschinsky K, Hassler K, Engelmann C. Postoperative complications after bronchoplastic procedures in the treatment of bronchial malignancies. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1998;14(1):46-52.

BIBLIOGRAFIA

470. Rendina E, De Giacomo T, Venuta F, Ciccone A, Coloni G. Lung conservation techniques: bronchial sleeve resection and reconstruction of the pulmonary artery. *Semin Surg Oncol* 2000;18(2):165-172.
471. Yoshino I, Yokoyama H, Yano T, et al. Comparison of the surgical results of lobectomy with bronchoplasty and pneumonectomy for lung cancer. *J Surg Oncol*. 1997;64(1):32-35.
472. Tedder M, Anstadt M, Tedder S, Lowe J. Current morbidity, mortality, and survival after bronchoplastic procedures for malignancy. *Ann Thorac Surg*. 1992;54(2):387-391.
473. Konstantinou M, Potaris K, Sakellariadis T, Chamalakis G. Sleeve lobectomy for patients with non-small-cell lung cancer: a simplified approach. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009;36:1045—1051.
474. Lausberg H, Graeter T, Wendler O, Demertzis S, Ukena D, Schafers H. Bronchial and bronchovascular sleeve resection for treatment of central lung tumors. *Ann Thorac Surg*. 2000;70:367—372.
475. Okada M, Yamagishi H, Satake S, et al. Survival related to lymph node involvement in lung cancer after sleeve lobectomy compared with pneumonectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2000;119:814—819.
476. Martin-Ucar A, Chaudhuri N, Edwards J, Waller D. Can pneumonectomy for non small cell lung cancer be avoided? An audit of parenchymal sparing lung surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002;21:601—605.
477. Ma Z, Dong A, Fan J, Cheng H. Does sleeve lobectomy concomitant with or without pulmonary artery reconstruction (double sleeve) have favorable results for non-small cell lung cancer compared with pneumonectomy? A meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;32:20 - 28.
478. Witte B, Wolf M, Hillebrand H, Huertgen M. Complete video-assisted thoracoscopic surgery anatomic segmentectomy for clinical stage I lung carcinoma - technique and feasibility. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2011;13(2):148-152.
479. Ichinose Y, Yano T, Yokoyama H, Inoue T, et al. he correlation between tumor size and lymphatic vessel invasion in resected peripheral stage I non-small-cell lung cancer. A potential risk of limited resection. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1994;108:684-686.
480. Asamura H, Nakayama H, Kondo H, Tsuchiya R, Shimosato Y, Naruke T. Lymph node involvement, recurrence, and prognosis in resected small, peripheral, non-small-cell lung carcinomas: are these carcinomas candidates for video-assisted lobectomy? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996;111(6):1125-1134.
481. Rami-Porta R, Tsuboi M. Sublobar resection for lung cancer. *Eur Respir J*. 2009;33(2):426-435.

BIBLIOGRAFIA

482. Magdeleinat P, Alifano M, Benbrahim C, et al. Surgical treatment of lung cancer invading the chest wall: results and prognostic factors. *Ann Thorac Surg.* 2001;71(4):1094-1099.
483. Rocco G, Rendina E, Meroni A, et al. Prognostic factors after surgical treatment of lung cancer invading the diaphragm. *Ann Thorac Surg.* 1999;68(8):2065-2068.
484. Smith J, Karthik S, Lodge J, Thorpe J. Successful outcome after resection of lung, liver and diaphragm for locally advanced lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004;26(3):652-654.
485. Yokoi K, Tsuchiya R, Mori T, et al. Results of surgical treatment of lung cancer involving the diaphragm. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;120(4):799-805.
486. Berna P, Bagan P, De Dominicis F, Dayen C, Douadi Y, Riquet M. Aortic endostent followed by extended pneumonectomy for T4 lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2011;91(2):591-593.
487. Spaggiari L, D' Aiuto M, Veronesi G, et al. Extended pneumonectomy with partial resection of the left atrium, without cardiopulmonary bypass, for lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2005;79(1):234-240.
488. Ratto G, Costa R, Vassallo G, Alloisio A, Maineri P, Bruzzi P. Twelve-year experience with left atrial resection in the treatment of non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2004;78(1):234-237.
489. Pairolero P, Trastek V, Payne W. Treatment of bronchogenic carcinoma with chest wall invasion. *Surg Clin North Am.* 1987;67(5):959-964.
490. Kodama K, Higashiyama M, Yokouchi H, Takami K, Yasuda T, Kabuto T. Survival and postoperative complications after extended surgery for non-small-cell lung cancer. A retrospective study. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999;47(11):546-551.
491. Endoh H, Tanaka S, Yajima T, et al. Pulmonary function after pulmonary resection by posterior thoracotomy, anterior thoracotomy or video-assisted surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010;37(5):1209-1214.
492. Landreneau R, Hazelrigg S, Mack M, Dowling R, Burke D, Gavlick J. Postoperative pain-related morbidity: videoassisted thoracic surgery versus thoracotomy. *Ann Thorac Surg.* 1993;56:1285-1289.
493. Quigley R. Anatomic lung resections using minimally invasive thoracic surgery (MITS). *Clinical Lung Cancer.* 2000;1(3):230-233.
494. McKenna R, Houck W, Beeman Fuller C. Video-Assisted Thoracic Surgery Lobectomy: Experience With 1,100 Cases. *Ann Thorac Surg.* 2006;81:421– 426.

BIBLIOGRAFIA

495. Giudicelli M, Thomas P, Lonjon T, et al. Video-assisted minithoracotomy versus muscle-sparing thoracotomy for performing lobectomy. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1994;58:712-717.
496. Parekh K, Rusch V, Bains M, Downey R, Ginsberg R. VATS port site recurrence: a technique dependent problem. *Ann Surg Oncol*. 2001;8(2):175-178.
497. Yamashita J, Kurusu Y, Fujino N, Saisyoji T, Ogawa M. Detection of circulating tumor cells in patients with non-small cell lung cancer undergoing lobectomy by video-assisted thoracic surgery: a potential hazard for intraoperative hematogenous tumor cell dissemination. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2000;119(5):899-905.
498. Bonomi P, Faber L, Warren W, et al. Postoperative bronchopulmonary complications in stage III lung cancer patients treated with preoperative paclitaxel-containing chemotherapy and concurrent radiation. *Semin Oncol*. 1997;24(12):123-129.
499. Busch E, Verazin G, Antkowiak J, Driscoll D, Takita H. Pulmonary complications in patients undergoing thoracotomy for lung carcinoma. *Chest*. 1994;105(3):760-766.
500. Fowler W, Langer C, Curran W, Keller S. Postoperative complications after combined neoadjuvant treatment of lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 1993;55(4):986-989.
501. Siegenthaler M, Pisters K, Merriman K, et al. Preoperative Chemotherapy for Lung Cancer Does Not Increase Surgical Morbidity. *Ann Thorac Surg*. 2001;71:1105-1112.
502. Bhalla K, Wilczynski S, Abushamaa A, et al. Pulmonary toxicity of induction chemotherapy prio to standard or highdose chemotherapy with autologous hematopoietic support. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:17-25.
503. Endo S, Sato Y, Hasegawa T, et al. Preoperative chemotherapy increases cytokine production after lung cancer surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004;26:787-791.
504. Nakagawa M, Nishimura T, Teramukai S, et al. Interstitial lung disease in gefitinib-treated Japanese patients with non-small cell lung cancer - a retrospective analysis: JMTO LC03-02. *BMC Res Notes*. 2009;5(2):157.
505. Stamatis G. Risks of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy. *Thorac Surg Clin*. 2008;18:71-80.
506. Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilot D, et al. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II, and IIIa nonsmall-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20:247-253.
507. Doddoli C, Thomas P, Thirion X, et al. Postoperative complications in relation with induction therapy for lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2001;20:385-390.
508. Roberts J, Eustis C, Devore R, et al. Induction chemotherapy increases perioperative complications in patients undergoing resection for non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2001;72:885-888.

BIBLIOGRAFIA

509. Garrido P, Gonzalez-Larriba J, Insa A, et al. Long-term survival associated with complete resection after induction chemotherapy in stage IIIA (N2) and IIIB (T4N0-1) non small-cell lung cancer patients: the Spanish Lung Cancer Group Trial 9901. *J Clin Oncol* 2007;25:4736-4742.
510. Gilligan D, Nicolson M, Smith I, et al. Preoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of the MRC LU22/NVALT 2/EORTC 08012 multicentre randomised trial and update of systematic review. *Lancet*. 2007;369:1929-1937.
511. Van Meerbeeck J, Kramer G, Van Schil P, et al. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. *J Nat Cancer Inst*. 2007;99:442-450.
512. Novoa N, Varela G, Jiménez M. Morbidity after surgery for non-small cell lung carcinoma is not related to neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2001;20(4):700-704.
513. Cerfolio R, Talati A, Bryant A. Changes in pulmonary function tests after neoadjuvant therapy predict postoperative complications. *Ann Thorac Surg*. 2009;88:930-935.
514. Matsubara Y, Takeda S, Mashimo T. Risk stratification for lung cancer surgery. *Chest*. 2005;128:3519-3525.
515. Bueno R, Richards W, Swanson S, et al. Nodal stage after induction therapy for stage IIIA lung cancer determines patient survival. *Ann Thorac Surg*. 2000;70(6):1826-1831.
516. Rice T, Adelstein D, Koka A, et al. Accelerated induction therapy and resection for poor prognosis stage III non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 1995;60(3):586-591.
517. Arnau A, Martin-Diaz E, Perez Alonso D, et al. Resultados del tratamiento quirúrgico y terapia neoadyuvante en el cáncer de pulmón no microcítico con invasión ganglionar mediastínica. Estudio retrospectivo. *Arch Bronconeumol*. 2001;37(3):121-125.
518. Suntharalingam M, Sonett J, Haas M, et al. The use of concurrent chemotherapy with high-dose radiation before surgical resection in patients presenting with apical sulcus tumors. *Cancer J*. 2000;6(6):365-371.
519. Vora S, Daly B, Blaszkowsky L, et al. High dose radiation therapy and chemotherapy as induction treatment for stage III nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer*. 2000;89(9):1946-1952.
520. Pujol J, Le Chevalier T, Ray P, et al. Neoadjuvant chemotherapy of locally advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 1995;12(9):S107-118.

BIBLIOGRAFIA

521. Keagy B, Schorlemmer G, Murray G, Starek P, Wilcox B. Correlation of preoperative pulmonary function testing with clinical course in patients after pneumonectomy. *Ann Thorac Surg.* 1983;36(3):253-257.
522. Nakagawa M, Tanaka H, Tsukuma H, et al. Relationship between the duration of the preoperative smoke-free period and the incidence of postoperative pulmonary complications after pulmonary surgery. *Chest.* 2001;120:705-710.
523. Vaporciyan A, Merriman K, Ece F, et al. Incidence of major pulmonary morbidity after pneumonectomy: association with timing of smoking cessation. *Ann Thorac Surg.* 2002;73:420–425.
524. Buist A, Sexton G, Nagy J, et al. The effect of smoking cessation and modification on lung function. *Am Rev Respir Dis.* 1976;114:115-122.
525. Bode F, Dosman J, Martin R, et al. Reversibility of pulmonary function abnormalities in smokers. *Am J Med Sci.* 1975;59:43-52.
526. Warner M, Offord K, Warner M, et al. Role of preoperative cessation of smoking and other factors in postoperative pulmonary complications: a blinded prospective study of coronary artery bypass patients. *Mayo Clin Proc.* 1989;64:609-616.
527. Bluman L, Mosca L, Newman N, et al. Preoperative smoking habits and postoperative pulmonary complications. *Chest.* 1998;113:883-889.
528. Barrera R, Shi W, Amar D, et al. Smoking and timing of cessation: impact on pulmonary complications after thoracotomy. *Chest.* 2005;127:1977-1983.
529. Celli B. What is the value of preoperative pulmonary function testing? *Med Clin North Am.* 1993;77:309-325.
530. Zibrak J, O'Donnell C, Marton K. Indications for pulmonary function testing. *Ann Intern Med.* 1990;112:763-771.
531. Turner S, Eastwood P, Cecins N, et al. Physiologic responses to incremental and self-paced exercise in COPD. *Chest.* 2004;126:766-773.
532. Boysen P, Block A, Moulder P. Relationship between preoperative pulmonary function tests and complications after thoracotomy. *Surg Gynecol Obstetr.* 1981;52:813-815.
533. Markos J, Mullan B, Hillman D, et al. Preoperative assessment as a predictor of mortality and morbidity after lung resection. *Am Rev Respir Dis.* 1989;139:902-910.
534. Boushy S, Billig D, North L, Helgason A. Clinical course related to preoperative and postoperative pulmonary function in patients with bronchogenic carcinoma. *Chest* 1971;59(4):383-391.
535. Wernly J, DeMeester T, Kirchner P, Myerowitz P, Oxford D, Golomb H. Clinical value of quantitative ventilation-perfusion lung scans in the surgical management of bronchogenic carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1980;80:535-543.

BIBLIOGRAFIA

536. Mittman C. Assessment of operative risk in thoracic surgery. *Am Rev Respir Dis.* 1961;84:197-207.
537. Pate P, Tenholder M, Griffin J, Eastridge C, Weiman D. Preoperative assessment of the high-risk patient for lung resection. *Ann Thorac Surg.* 1996;61(5):1494-1500.
538. Datta D, Lahiri B. Preoperative evaluation of patients undergoing lung resection surgery. *Chest.* 2003;123:2096-2103.
539. Wyser C, Stulz P, Soler M, et al. Prospective evaluation of an algorithm for the functional assessment of lung resection candidates. *Am J Resp Crit Care Med.* 1999;159:1450-1456.
540. Colice G, Shafazand S, Griffin J, et al. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest.* 2007;132(3):161S–177S.
541. Cander L. Physiologic assessment and mangement of the preoperative patient with pulmonary emphisema. *Am J Cardiol.* 1963;12:324-326.
542. Ferguson M, Little L, Rizzo L, et al. Diffusing capacity predicts morbidity and mortality after pulmonary resection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1988;96(6):894-900.
543. Brunelli A, Refai M, Salati M, Sabbatini A, Morgan-Hughes N, Rocco G. Carbon monoxide lung diffusion capacity improves risk stratification in patients without airflow limitation: evidence for systematic measurement before lung resection. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;29(4):567-570.
544. Ferguson M, Vigneswaran W. Diffusing capacity predicts morbidity after lung resection in patiennts without obstructive lung disease. *Ann Thorac Surg.* 2008;85(4):1158-1164.
545. Bolliger C, Wyser C, Roser H, Soler M, Perruchoud A. Lung scanning and exercise testing for the prediction of postoperative performance in lung resection candidates at increased risk for complications. *Chest.* 1995;108:341-348.
546. Holden D, Rice T, Stelmach K, Meeker D. Exercise testing, 6-min walk, and stair climb in the evaluation of patients at high risk for pulmonary resection. *Chest* 1992;102:1774-1779.
547. Pierce R, Copland J, Sharpe K, et al. Preoperative risk evaluation for lung cancer resection: predicted postoperative product as a predictor of surgical mortality. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150:947-955.
548. Olsen G, Wiman D, Bolton J, et al. Submaximal invasive exercise testing and quantitative lung scanning in the evaluation of tolerance to lung resection. *Chest.* 1989;95:267-273.
549. Beccaria M, Corsico A, Fulgoni P, et al. Lung cancer resection. *Chest.* 2001;120:37-42.

BIBLIOGRAFIA

550. Nakahara K, Monden Y, Ohno K, et al. A method for predicting postoperative lung function and its relation to postoperative complications in patients with lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 1985;39:260-265.
551. Nakahara K, Ohno K, Hashimoto J, et al. Prediction of postoperative respiratory failure in patients undergoing lung resection for lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 1988;46:549-552.
552. Brunelli A, Al Refai M, Monteverde M, et al. Predictors of early morbidity after major lung resection in patients with and without airflow limitation. *Ann Thorac Surg.* 2002;74:999-1003.
553. Brunelli A, Refai M, Salati M, et al. Predicted versus observed FEV1 and DLCO after major lung resection: a prospective evaluation at different postoperative periods. *Ann Thorac Surg.* 2007;83:1134-1139.
554. Sekine Y, Iwata T, Chiyo M, et al. Minimal alteration of pulmonary function after lobectomy in lung cancer patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Thorac Surg.* 2003;76:356-361.
555. Edwards J, Duthie D, Waller D. Lobar volume reduction surgery: a method of increasing the lung cancer resection rate in patients with emphysema. *Thorax.* 2001;56:791-795.
556. Santambrogio L, Nosotti M, Baisi A, et al. Pulmonary lobectomy for lung cancer: a prospective study to compare patients with forced expiratory volume in 1 s more or less than 80% of predicted. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001;20:684-687.
557. Baldi S, Ruffini E, Harari S, et al. Does lobectomy for lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease affect lung function? A multicenter national study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;130:1616-1622.
558. Olsen G, Block A, Tobias J. Prediction of postpneumonectomy pulmonary function using quantitative macroaggregate lung scanning. *Chest.* 1974;66:13-16.
559. Ali M, Ewer M, Atallah M, et al. Regional and overall pulmonary function changes in lung cancer. Correlations with tumor stage, extent of pulmonary resection, and patient survival. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1983;86:1-8.
560. Berend N, Woolcock A, Marlin G. Effects of lobectomy on lung function. *Thorax.* 1980;35:145-150.
561. Corris P, Ellis D, Hawkins T, et al. Use of radionuclide scanning in the preoperative estimation of pulmonary function after pneumonectomy. *Thorax.* 1987;42:285-291.
562. Pelletier C, Lapointe L, LeBlanc P. Effects of lung resection on pulmonary function and exercise capacity. *Thorax.* 1990;45:497-502.

BIBLIOGRAFIA

563. Le Roy M, Ranson-Bitker B, Merlier M. Uncertainties of predicted FEV1 after pneumonectomy. *Ann Chir.* 1985;39:459-464.
564. Varela G, Brunelli A, Rocco G, et al. Measured FEV1 in the first postoperative day, and not ppoFEV1, is the best predictor of cardio-respiratory morbidity after lung resection. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;31:518-521.
565. Brunelli A, Varela G, Rocco G, et al. A model to predict the immediate postoperative FEV1 following major lung resections. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;32:783-786.
566. Ali M, Mountain C, Ewer M, et al. Predicting loss of pulmonary function after pulmonary resection for bronchogenic carcinoma. *Chest.* 1980;77:337-342.
567. Bria W, Kanarek D, Kazemi H. Prediction of postoperative pulmonary function following thoracic operations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1983;86:186-192.
568. Giordano A, Calcagni M, Meduri G, et al. Perfusion lung scintigraphy for the prediction of postlobectomy residual pulmonary function. *Chest.* 1997;111:1542-1547.
569. Wu M, Chang J, Chiang A, et al. Use of quantitative CT to predict postoperative lung function in patients with lung cancer. *Radiology.* 1994;191:257-262.
570. Wu M, Pan H, Chiang A, et al. Prediction of postoperative lung function in patients with lung cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 2002;178:667-672.
571. Zeiher B, Gross T, Kern J, et al. Predicting postoperative pulmonary function in patients undergoing lung resection. *Chest.* 1995;108:68-72.
572. Win T, Laroche C, Groves A, et al. Use of quantitative lung scintigraphy to predict postoperative pulmonary function in lung cancer patients undergoing lobectomy. *Ann Thorac Surg.* 2004;78:1215-1218.
573. Cordiner A, De Carlo F, De Gennaro R, et al. Prediction of postoperative pulmonary function following thoracic surgery for bronchial carcinoma. *Angiology.* 1991;42:985-989.
574. Juhl B, Frost N. A comparison between measured and calculated changes in the lung function after operation for pulmonary cancer. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl.* 1975;57:39-45.
575. Bolliger C, Guckel C, Engel H, et al. Prediction of functional reserves after lung resection: comparison between quantitative computed tomography, scintigraphy, and anatomy. *Respiration.* 2002;69:482-489.
576. Ueda K, Kaneda Y, Sudoh M, et al. Role of quantitative CT in predicting hypoxemia and complications after lung lobectomy for cancer, with special reference to area of emphysema. *Chest.* 2005;128:3500-3506.
577. Smulders S, Smeenk W, Janssen-Heijnen M, et al. Actual and predicted postoperative changes in lung function after pneumonectomy. *Chest.* 2004;125:1735-1741.

BIBLIOGRAFIA

578. Benumof J, ed. Anesthesia for Thoracic Surgery. Philadelphia: W.B. Saunders; 1987.
579. Marshall B, Marshall C, Benumof J, Saidman L. Hypoxic pulmonary vasoconstriction in dogs: effects of lung segment size and oxygen tension. *J Appl Physiol.* 1981;51(6):1543-1551.
580. Eisenkraft J. Effects of anaesthetics on the pulmonary circulation. *Br J Anaesthesia.* 1990;65(1):63-78.
581. Benumof J. One-lung ventilation and hypoxic pulmonary vasoconstriction: implications for anesthetic management. *Anesth Analg.* 1985;64(8):821-833.
582. Uggla L. Indications for and results of thoracic surgery with regards to respiratory and circulatory function tests. *Acta Chir Scand.* 1956;111:197-210.
583. Sloan J, Figley M, Lee R. Temporary unilateral occlusion of the pulmonary artery in the preoperative evaluation of thoracic patients. *J Thorac Surg.* 1955;30:591-597.
584. Van Nostrand D, Kjelsberg M, Humphrey E. Preresectional evaluation of the risk from pneumonectomy. *Surg Gynecol Obst.* 1968;127:3406-3412.
585. Fee H, Holmes E, Gewirtz H, Ramming K, Alexander J. Role of pulmonary vascular resistance measurements in preoperative evaluation of candidates for pulmonary resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978;75(4):519-524.
586. Keller R, Kopp C, Zutter W, Mlczoch J, Herzog H. Pulmonary circulation as a limiting factor in physical work capacity. *Pneumonologie.* 1976;suppl:27-39.
587. Taube K, Konietzko N. Prediction of postoperative cardiopulmonary function in patients undergoing pneumonectomy. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1980;28(5):348-351.
588. Goerg R, Dimbeck H, Daum S. Routine right heart catheterization before every lung resection? *Prax Klin Pneumol.* 1983;37(1):816-818.
589. Loddenkemper R, Gabler A, Gobel D. Criteria of functional operability in patients with bronchial carcinoma: preoperative assessment of risk and prediction of postoperative function. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1983;31(6):334-337.
590. Brundler H, Chen S, Perruchoud A. Right heart catheterization in the pre-operative evaluation of patients with lung cancer. *Respiration.* 1985;48(3):261-268.
591. Lewis J, Bastanfar M, Gabriel F, Mascha E. Right heart function and prediction of respiratory morbidity in patients undergoing pneumonectomy with moderately severe cardiopulmonary dysfunction. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994;108(1):169-175.
592. Okada M, Okada M, Ishii N, et al. Right ventricular ejection fraction in the preoperative risk evaluation of candidates for pulmonary resection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;112(2):364-370.

BIBLIOGRAFIA

593. Ueda T, Ono S, Koike K, Fujimura S. Changes in right ventricular end-diastolic volume index by unilateral pulmonary arterial occlusion test: prediction for postoperative cardiac complications in lung resection. *Am Rev Respir Dis.* 1993;149:738.
594. Smith T, Kinasewitz G, Tucker W, Spillers W, George R. Exercise capacity as a predictor of post-thoracotomy morbidity. *Am Rev Respir Dis.* 1984;129(5):730-734.
595. British Thoracic Society: BTS guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. *Thorax* 2001;56:89-108.
596. Roca J, Burgos F, Casan P, et al. Recomendaciones SEPAR. Normativa sobre la prueba de ejercicio cardiopulmonar. Doyma. Barcelona; 1999.
597. Eugene J, Brown S, Light R, Milne N, Stemmer E. Maximum oxygen consumption: a physiologic guide to pulmonary resection. *Surg Forum.* 1982;33:260-262.
598. Bechard D, Wetstein L. Assessment of exercise oxygen consumption as preoperative criterion for lung resection. *Ann Thorac Surg.* 1987;44:344-349.
599. Larsen R, Svendsen U, Milman N, Brenoe J, Petersen B. Exercise testing in the preoperative evaluation of patients with bronchogenic carcinoma. *Eur Respir J.* 1997;10:1559-1565.
600. Torchio R, Gulotta C, Parvis M, et al. Gas exchange threshold as a predictor of severe postoperative complications after lung resection in mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Monaldi Arch Chest Dis.* 1998;53:127-133.
601. Colman N, Schraufnagel D, Rivington R, Pardy R. Exercise testing in the evaluation of patients for lung resection. *Ann Thorac Surg.* 1987;44:344-349.
602. Boysen P, Clark C, Block A. Graded exercise testing and postthoracotomy complications. *J Cardiothorac Anesth.* 1990;4:68-72.
603. Puente L, Rodríguez J, Ruiz de Ona J, et al. Papel de la estimación preoperatoria de la captación máxima de oxígeno en la predicción de insuficiencia cardiorrespiratoria en el período postoperatorio inmediato en la cirugía torácica. *Arch Bronconeumol.* 1998;34:127-132.
604. Walsh G, Morice R, Putnam J, et al. Resection of lung cancer is justified in high risk patients selected by exercise oxygen consumption. *Ann Thorac Surg.* 1994;58:704-701.
605. Wang J, Abboud R, Evans K, Finley R, Graham B. Role of CO diffusing capacity during exercise in the preoperative evaluation for lung resection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:1435-1444.
606. Brutsche M, Spiliopoulos A, Bolliger C, Licker M, Frey J, Tschopp J. Exercise capacity and extent of resection as predictors of surgical risk in lung cancer. *Eur Respir J.* 2000;15:828-832.

BIBLIOGRAFIA

607. Benzo R, Kelley G, Recchi L, Hofman A, Scirba F. Complications of lung resection and exercise capacity: a meta-analysis. *Respir Med.* 2007;101:1790-1797.
608. Loewen G, Watson D, Kohman L, et al. Preoperative exercise VO₂ measurement for lung resection candidates: results of Cancer and Leukemia Group B Protocol 9238. *J Thorac Oncol.* 2007;2:619–625.
609. Brunelli A, Belardinelli R, Refai M, et al. Peak oxygen consumption during cardiopulmonary exercise test improves risk stratification in candidates to major lung resection. *Chest.* 2009;135(5):1260-1267.
610. Souder C. Clinical evaluation of the patient for thoracic surgery. *Surg Clin N Am.* 1961;41:545–556.
611. Ganesler E, Cugell D, Lindgren I, Verstraeten J, Smith S, Strieder J. The role of pulmonary insufficiency in mortality and invalidism following surgery for pulmonary tuberculosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1955;29:163-187.
612. Reichel J. Assessment of operative risk of pneumonectomy. *Chest.* 1972;62:570-576.
613. Bagg L. The 12-min walking distance: its use in the preoperative assessment of patients with bronchial carcinoma before lung resection. *Respiration.* 1984;46:342-345.
614. Berggren H, Ekroth R, Malmberg R, Naucler J, William-Olsson G. Hospital mortality and long-term survival in relation to preoperative function in elderly patients with bronchogenic carcinoma. *Ann Thorac Surg.* 1984;38:633-636.
615. Tsubota N, Yanagawa M, Yoshimura M, Murotani A, Hatta T. The superiority of exercise testing over spirometry in the evaluation of postoperative lung function for patients with pulmonary disease. *Surg Today.* 1994;24:103-105.
616. Olsen G, Bolton J, Weiman D, Haynes J, Hornung C, Almond C. Stair climbing as an exercise test to predict the postoperative complications of lung resection. *Chest.* 1991;99:587-590.
617. Girish M, Trayner E, Dammann O, Pinto-Plata V, Celli B. Symptom-limited stair climbing as a predictor of postoperative cardiopulmonary complications after high risk surgery. *Chest* 2001;120:1147-1151.
618. Epstein S, Faling J, Daly B, Celli B. Inability to perform bicycle ergometry predicts increased morbidity and mortality after lung resection. *Chest.* 1995;107:311-316.
619. Cooper K. A means of assessing maximal oxygen intake. Correlation between field and treadmill testing. *JAMA.* 1968;203:201–204.
620. McGavin C, Gupta S, McHardy G. Twelve-minute walking test for assessing disability in chronic bronchitis. *Br Med J.* 1976;1:822–823.

BIBLIOGRAFIA

621. Cahalin L, Pappagianopoulos P, Prevost S, et al. The relationship of the 6-min walk test to maximal oxygen consumption in transplant candidates with end-stage lung disease. *Chest*. 1995;108:452–459.
622. Singh S, Morgan M, Hardman A, et al. Comparison of oxygen uptake during a conventional treadmill test and the shuttle walking test in chronic airflow limitation. *Eur Respir J*. 1994;7:2016-2020.
623. Morgan A. Simple exercise testing. *Respir Med*. 1989;83:383-387.
624. Swinburn C, Wakefield J, Jones P. Performance, ventilation, and oxygen consumption in three different types of exercise test in patients with chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1985;40:581-586.
625. Win T, Jackson A, Groves A, et al. Comparison of shuttle walk with measured peak oxygen consumption in patients with operable lung cancer. *Thorax*. 2006;61:57-60.
626. Win T, Jackson A, Groves A, et al. Relationship of shuttle walk test and lung cancer surgical outcome. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004;26:1216-1219.
627. Bolton J, Weiman D, Haynes J, et al. Stair climbing as an indicator of pulmonary function. *Chest*. 1987;92:783-787.
628. Brunelli A, Refai M, Monteverde M, et al. Stair climbing test predicts cardiopulmonary complications after lung resection. *Chest*. 2002;121:1106-1110.
629. Brunelli A, Refai M, Xiume F, et al. Performance at symptom limited stair-climbing test is associated with increased cardiopulmonary complications, mortality, and costs after major lung resection. *Ann Thorac Surg*. 2008;86:240-247.
630. Ribas J, Diaz O, Barbera J, et al. Invasive exercise testing in the evaluation of patients at high-risk for lung resection. *Eur Respir J*. 1998;12:1429-1435.
631. Rao V, Todd T, Kuus A, Buth K, Pearson F. Exercise oxymetry versus spirometry in the assessment of risk prior to lung resection. *Ann Thorac Surg*. 1995;60:603-609.
632. Ninan M, Sommers K, Landreneau R, et al. Standardized exercise oximetry predicts postpneumonectomy outcome. *Ann Thorac Surg*. 1997;64:328-332.
633. Cordovilla R. Utilidad de una prueba de ejercicio estandarizada en la predicción de las complicaciones cardiorrespiratorias de la resección pulmonar. Salamanca: Tesis Departamento de Cirugía, Universidad de Salamanca; 2000.
634. Varela G, Cordovilla R, Jimenez M, et al. Utility of standardized exercise oximetry to predict cardiopulmonary morbidity after lung resection. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2001;19:351–354.
635. Brunelli A, Refai M, Xiume F, et al. Oxygen desaturation during maximal stair-climbing test and postoperative complications after major lung resections. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;33:77–82.

BIBLIOGRAFIA

636. ASA. New classification of physical status. *Anesthesiology*. 1963;24:111.
637. Brunelli A, Fianchini A, Al Refai M, et al. Internal comparative audit in a thoracic surgery unit using the physiological and operative severity score for the enumeration of mortality and morbidity (POSSUM). *Eur J Cardiothorac Surg*. 2001;19:924–928.
638. Epstein S, Faling L, Daly B, et al. Predicting complications after pulmonary resection. *Chest*. 1993;104:694–700.
639. Arslan V, Barrera R, Ginsberg R. Cardiopulmonary risk index (CPRI) does not predict complications after thoracic surgery. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153:676.
640. Melendez J, Barrera R. Predictive respiratory complication quotient predicts pulmonary complications in thoracic surgical patients. *Ann Thorac Surg*. 1998;66:220–224.
641. Brunelli A, Fianchini A, Gesuita R, et al. POSSUM scoring system as an instrument of audit in lung resection surgery. *Ann Thorac Surg*. 1999;67:329–331.
642. Ferguson M, Durkin A. A comparison of three scoring systems for predicting complications after major lung resection. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2003;23:35–42.
643. Falcoz P, Conti M, Brouchet L, et al. The Thoracic Surgery Scoring System (Thoracoscore): risk model for in-hospital death in 15,183 patients requiring thoracic surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg Clin N Am*. 2007;133:325–332.
644. American College of Chest Physicians (ACCP). Preoperative pulmonary function testing. *Ann Intern Med*. 1990;112:793-794.
645. Gilbert K, Larocque B, Patrick L. Prospective evaluation of cardiac risk indices for patients undergoing noncardiac surgery. *Ann Intern Med*. 2000;133:356–359.
646. Kumar R, McKinney W, Raj G, et al. Adverse cardiac events after surgery: assessing risk in a veteran population. *J Gen Intern Med Clin North Am*. 2001;16:507–518.
647. Auerbach A, Goldman L. Assessing and reducing the cardiac risk of noncardiac surgery. *Circulation*. 2006;113:1361–1376.
648. Poldermans D, Bax J, Schouten O, et al. Should major vascular surgery be delayed because of preoperative cardiac testing in intermediate-risk patients receiving beta-blocker therapy with tight heart rate control? *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:964–969.
649. Kertai M, Boersma E, Bax J, et al. A meta-analysis comparing the prognostic accuracy of six diagnostic tests for predicting perioperative cardiac risk in patients undergoing major vascular surgery. *Heart*. 2003;89:1327–1334.
650. Rohde L, Polanczyk C, Goldman L, et al. Usefulness of transthoracic echocardiography as a tool for risk stratification of patients undergoing major noncardiac surgery. *Am J Cardiol*. 2001;87:505–509.
651. Goldman L. Aortic stenosis in noncardiac surgery: underappreciated in more ways than one? *Am J Med Sci*. 2004;116:60–62.

BIBLIOGRAFIA

652. Cheitlin M, Armstrong W, Aurigemma G, et al. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *Circulation*. 2003;108:1146–1162.
653. Giordano A, Calcagni M, Rossi B, et al. The scintigraphic prediction of residual lung function after lobectomy in patients with bronchial carcinoma. *Radiol Med (Torino)*. 1995;89:501–505.
654. Hatabu H, Tadamura E, Levin D, et al. Quantitative assessment of pulmonary perfusion with dynamic contrast-enhanced MRI. *Magn Reson Med*. 1999;42:1033–1038.
655. Iwasawa T, Saito K, Ogawa N, et al. Prediction of postoperative pulmonary function using perfusion magnetic resonance imaging of the lung. *J Magn Reson Imaging*. 2002;15:685–692.
656. Levin D, Chen Q, Zhang M, et al. Evaluation of regional pulmonary perfusion using ultrafast magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med*. 2001;46:166–171.
657. Liu F, Han P, Feng G, et al. Using quantitative : CT to predict postoperative pulmonary function in patients with lung cancer. *Chin Med J (Engl)*. 2005;118:742–746.
658. Ohno Y, Koyama H, Nogami M, et al. Postoperative lung function in lung cancer patients: comparative analysis of predictive capability of MRI, CT, and SPECT. *AJR Am J Roentgenol* 2007;189:400–408.
659. Piai D, Quagliatto R, Toro I, et al. The use of SPECT in preoperative assessment of patients with lung cancer. *Eur Respir J Am Coll Cardiol*. 2004;24:258–262.
660. Sverzellati N, Chetta A, Calabro E, et al. Reliability of quantitative computed tomography to predict postoperative lung function in patients with chronic obstructive pulmonary disease having a lobectomy. *J Comput Assist Tomogr*. 2005;29:819–824.
661. Bolliger C, Jordan P, Soler M, et al. Exercise capacity as a predictor of postoperative complications in lung resection candidates. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151:1472–1480.
662. Brunelli A, Al Refai M, Monteverde M, et al. Predictors of early morbidity after major lung resection in patients with and without airflow limitation. *Ann Thorac Surg*. 2002;74:999–1003.
663. Miller M, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26:319–338.
664. Macintyre N, Crapo R, Viegi G, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J*. 2005;26:720–735.

BIBLIOGRAFIA

665. Pieretti P, Alifano M, Roche N, et al. Predictors of an appropriate admission to an ICU after a major pulmonary resection. *Respiration*. 2006;73:157–165.
666. Santini M, Fiorello A, Vicidomini G, et al. Role of diffusing capacity in predicting complications after lung resection for cancer. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;55:391–394.
667. Wang J. Relationship of predicted postoperative product to postpneumonectomy cardiopulmonary complications. *J Chin Med Assoc* 2003;66:643–654.
668. Boushy S, Helgason A, Billig D, et al. Clinical, physiologic, and morphologic examination of the lung in patients with bronchogenic carcinoma and the relation of the findings to postoperative deaths. *Am Rev Respir Dis*. 1970;101:685–695.
669. Bousamra M, Presberg K, Chammas J, et al. Early and late morbidity in patients undergoing pulmonary resection with low diffusion capacity. *Ann Thorac Surg*. 1996;62:968–974.
670. Ferguson M, Reeder L, Mick R. Optimizing selection of patients for major lung resection. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995;109:275-281.
671. Manini T, Everhart J, Patel K, et al. Daily activity energy expenditure and mortality among older adults. *JAMA*. 2006;296:171–179.
672. Brunelli A, Socci L, Refai M, Salati M, Xiumé F, Sabbatini A. Quality of life before and after major lung resection for lung cancer: a prospective follow-up analysis. *Ann Thorac Surg*. 2007;84:410–416.
673. Pompili C, Brunelli A, Xiumé F, Refai M, Salati M, Sabbatini A. Predictors of postoperative decline in quality of life after major lung resections. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;39(5):732-737.
674. Puente Maestu L, Martínez Abad Y. Implicaciones de la calidad de vida en las decisiones quirúrgicas del cáncer de pulmón. *Arch Bronconeumol*. 2005;41(2):61-62.
675. Handy J, Asaph J, Skokan L, et al. What happens to patients undergoing lung cancer surgery? Outcomes and quality of life before and after surgery. *Chest*. 2002;122:21-30.
676. Oh S, Miyamoto H, Yamazaki A, et al. Prospective analysis of depression and psychological distress before and after surgical resection of lung cancer. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;55:119–124.
677. Sugimura H, Yang P. Long-term survivorship in lung cancer: a review. *Chest*. 2006;129:1088–1097.
678. Sarna L, Padilla G, Holmes C, et al. Quality of life of long-term survivors of non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20:2920–2929.
679. Larsen K, Svendsen U, Milman N, et al. Cardiopulmonary function at rest and during exercise after resection for bronchial carcinoma. *Ann Thorac Surg* 1997;64:960–964.

BIBLIOGRAFIA

680. Nezu K, Kushibe K, Tojo T, et al. Recovery and limitation of exercise capacity after lung resection for lung cancer. *Chest*. 1998;113:1511–1516.
681. Nugent A, Steele I, Carragher A, et al. Effect of thoracotomy and lung resection on exercise capacity in patients with lung cancer. *Thorax*. 1999;54:334–338.
682. Win T, Groves A, Ritchie A, et al. The effect of lung resection on pulmonary function and exercise capacity in lung cancer patients. *Respir Care*. 2007;52:720–726.
683. Dales R, Belanger R, Shamji F, Leech J, Crepeau A, Sachs H. Quality-of-life following thoracotomy for lung cancer. *J Clin Epidemiol*. 1994;47:1443-1449.
684. Zieren H, Muller J, Hamberger U, Pichlmaier H. Quality of life after surgical therapy of bronchogenic carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg Clin North Am*. 1996;10:233-237.
685. Barlési F, Doddoli C, Loundou A, Pillet E, Thomas P, Auquier P. Preoperative psychological global well being index (PGWBI) predicts postoperative quality of life for patients with non-small cell lung cancer managed with thoracic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006;30(3):548-553.
686. Puente Maestu L, Martínez Abad Y. Surgical decisions for lung cancer: impact on quality of life. *Arch Bronconeumol*. 2005;41(2):61-62.
687. Di Maio M, Perrone F. Quality of Life in elderly patients with cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2003;1(44).
688. Montazeri A, Milroy R, Hole D, McEwen J, Gillis C. Quality of life in lung cancer patients: as an important prognostic factor. *Lung Cancer*. 2001;31:233-240.
689. González Martínez L. Repercusión de la resección pulmonar sobre la calidad de vida del paciente con carcinoma pulmonar no microcítico. Salamanca: Tesina Departamento de Cirugía, Universidad de Salamanca; 2010.
690. Yoshimura H. Quality of life (QOL) versus curability for lung cancer surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;7(3):127-132.
691. SEPAR. Pruebas de ejercicio cardiopulmonar. *Arch Bronconeumol* 2001;37:247-268.
692. Oren A, Sue D, et al. The role of exercise testing in impairment evaluation. *Am Rev Respir Dis*. 1987;135:230-235.
693. Chua T, Ponikowski P, Harrington D, et al. Clinical correlates and prognostic significance of the ventilatory response to exercise in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29(7):1585-1590.
694. Gitt A, Wasserman K, Kilkowski C, et al. Exercise anaerobic threshold and ventilatory efficiency identify heart failure patients for high risk of early death. *Circulation*. 2002;106(24):3079-3084.

BIBLIOGRAFIA

695. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, et al. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med*. 2003;348(21):2059-2073.
696. Wensel R, Opitz C, Ewert R, Bruch L, Kleber F. Effects of iloprost inhalation on exercise capacity and ventilatory efficiency in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 2000;101(20):2388-2392.
697. Koike A, Itoh H, Doi M, et al. Effects of isosorbide dinitrate on exercise capacity in cardiac patients--relationship between oxygen uptake responses and hemodynamic effects. *Jpn Circ J*. 1990;54(12):1535-1545.
698. Wasserman K, Hansen J, Sue D, Stringer W, Whipp B, eds. *Principles of Exercise Testing and Interpretation including pathophysiology and clinical applications*. 4th ed. Philadelphia: Ed. by Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
699. Martínez Ragüés G. Utilidad de la distancia recorrida en una prueba de ejercicio incremental como predictor de morbilidad postoperatoria en la resección del cáncer de pulmón. Salamanca: Tesis Departamento de Cirugía, Universidad de Salamanca; 2010.
700. Astrand P. Human physical fitness with special reference to sex and age. *Physiol Rev*. 1956;36:307-335.
701. Drinkwater B, Horvath S, et al. Aerobic power of females, ages 10 to 68. *Gerontology*. 1975;30:385-394.
702. Wasserman K, Whipp B. Exercise physiology in health and disease. *Am Rev Respir Dis*. 1975;112(2):219-249.
703. Whipp B, Wasserman K. Oxygen uptake kinetics for various intensities of constant load work. *J Appl Physiol* 1972;33:351-356.
704. Whipp B, Mahler M. *Dynamics of pulmonary gas exchange*. Academic Press. New York; 1980:33-96.
705. Allison T, Burdiat G. Pruebas de esfuerzo cardiopulmonar en la práctica clínica. *Rev Urug Cardiol*. 2010;25:17-27.
706. Ortega Ruiz F, Cejudo Ramos P, Márquez Martín E. La prueba de ejercicio cardiopulmonar en Neumología. [http:// www. neumosur.net/ files/ EB04-07%20prueba%20ejercicio. pdf](http://www.neumosur.net/files/EB04-07%20prueba%20ejercicio.pdf). Accessed 10/10/2011.
707. Arstilla M. Pulse-conducted triangular exercise-ECG test. *Acta Med Scand*. 1972;529 (supl):103-109.
708. Redwood D, Rosing D, et al. Importance of the design of an exercise protocol in the evaluation of patients with angina pectoris. *Circulation*. 1971;43:618-628.
709. Buchfuhrer M, Hansen J, et al. Optimizing the exercise protocol for cardiopulmonary assessment. *J Appl Physiol*. 1983;55:1558-1564.

BIBLIOGRAFIA

710. Licker M, Widdiker I, Robert J, et al. Operative mortality and respiratory complications after lung resection for cancer: impact of chronic obstructive pulmonary disease and time trends. *Ann Thorac Surg.* 2006;81(5):1837-1838.
711. Varela G, Novoa N. Future Trends in preoperative evaluation. *Thorac Surg Clin.* 2008;18:31-37.
712. Utley M, Treasure T. The use of scoring systems in selecting patients for lung cancer resection: work-up bias come full-circle. *Thorac Surg Clin.* 2008;18:107-113.
713. Novoa N, Varela G, Jiménez M, Ramos J. Value of the average basal daily walked distance measured using a pedometer to predict maximum oxygen consumption per minute in patients undergoing lung resection. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011;39(5):756-762.
714. Caspersen C, Powell K, Christenson G. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep.* 1985;100:126-131.
715. Steele B, Belza B, Cain K, Warms C, Coppersmith J, Howard J. Bodies in motion: monitoring daily activity and exercise with motion sensors in people with chronic pulmonary disease. *J Rehabil Res Dev.* 2003;40:45-58.
716. Restricker L, Paul E, Braid G, Cullinan P, Moore-Gillon J, Wedzicha J. Assessment and follow up of patients prescribed long term oxygen treatment. *Thorax.* 1993;48:708-713.
717. Pitta F, Troosters T, Spruit M, Probst V, Decramer M, Gosselink R. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:972-977.
718. Sandland C, Singh S, Curcio A, Jones P, Morgan M. A profile of daily activity in chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil.* 2005;25:181-183.
719. NHLBI/WHO. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. www.goldcopd.com. Accessed 24/07/2005.
720. Folgering H, von Herwaarden C. Exercise limitations in patients with pulmonary diseases. *Int J Sports Med.* 1994;15:107-111.
721. Yohannes A, Baldwin R, Connolly M. Mortality predictors in disabling chronic obstructive pulmonary disease in old age. *Age Ageing.* 2002;31:137-140.
722. Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood J. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med Clin North Am.* 2002;346:793-801.
723. Lacasse Y, Brosseau L, Milne S, et al. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;3:CD003793.

BIBLIOGRAFIA

724. Celli B, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J.* 2004;23:932-946.
725. Garcia-Aymerich J, Serra I, Gomez F, Farrero E, et al. Physical activity and clinical and functional status in COPD. *Chest.* 2009;136:62-70.
726. Watz H, Waschki B, Boehme C, Claussen M, Meyer T, Magnussen H. Extrapulmonary effects of chronic obstructive pulmonary disease on physical activity: a cross-sectional study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:743-751.
727. Guy P, Westerterp K. Accelerometry and heart rate as a measure of physical fitness: proof of concept. *Med Sci Sports Exerc.* 2005;37:872-876.
728. Cao Z, Miyatake N, Hihuchi M, Ishikawa-Takata K, Miyachi M, Tabata I. Prediction of VO₂max with daily step counts for Japanese adult women. *Eur J Appl Physiol.* 2009;105:289-296.
729. Wier L, Jackson A, Ayers G, Arenare B. Nonexercise models for estimating VO₂max with waist girth, percent fat, or BMI. *Med Sci Sports Exerc.* 2006;38:555-561.
730. Schönhofer B, Ardes P, Geibel M, Köhler D, Jones P. Evaluation of a movement detector to measure daily activity in patients with chronic lung disease. *Eur Respir J.* 1997;10:2814-2819.
731. Matthews C, Ainsworth B, Thompson R, Bassett D. Sources of variance in daily physical activity levels as measured by an accelerometer. *Med Sci Sports Exerc.* 2002;34:1376-1381.
732. Levin S, Jacobs DJ, Ainsworth B, Richardson M, Leon A. Intra-individual variation and estimates of usual physical activity. *Ann Epidemiol.* 1999;9:481-488.
733. Gretebeck R, Montoye H. Variability of some objective measures of physical activity. *Med Sci Sports Exerc.* 1992;24:1167-1172.
734. Tudor-Locke C, Burkett L, Reis J, Ainsworth B, Macera C, Wilson D. How many days of pedometer monitoring predict weekly physical activity in adults? *Prev Med.* 2005;40:293-298.
735. Pitta F, Troosters T, Probst V, Spruit M, Decramer M, Gosselink R. Quantifying physical activity in daily life with questionnaires and motion sensors in COPD. *Eur Respir J.* 2006; 27:1040-1055.
736. McKenzie T, ed. Use of direct observation to assess physical activity. Champaign: Human Kinetics Publisher; 2002. GJ W, ed. *Physical Activity Assessments for Health-related Research.*
737. Washburn R, Heath G, Jackson A. Reliability and validity issues concerning large-scale surveillance of physical activity. *Res Q Exerc Sport* 2000;71(2):S104-S113.

BIBLIOGRAFIA

738. Bonnefoy M, Normand S, Pachiardi C, Lacour J, Laville M, Kostka T. Simultaneous validation of ten physical activity questionnaires in older men: a doubly labeled water study. *J Am Geriatr Soc.* 2001;49:28–35.
739. Vanhees L, Lefevre J, Philippaerts R. How to assess physical activity? How to assess physical fitness? *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005;12:102–114.
740. Schutz Y, Weinsier R, Hunter G. Assessment of freelifing physical activity in humans: an overview of currently available and proposed new measures. *Obes Res* 2001;9:368–379.
741. Leenders N, Sherman M, Nagaraja H. Comparisons of four methods of estimating physical activity in adult women. *Med Sci Sports Exerc.* 2000;32:1320–1326.
742. Shephard R. Assessment of physical activity and energy needs. *Am J Clin Nutr.* 1989;50:1195–1200.
743. Meek P, Lareau S, Anderson D. Memory for symptoms in COPD patients: how accurate are their reports? . *Eur Respir J.* 2001;18:474–481.
744. Incalzi R, Gemma A, Marra C, Muzzolon R, Capparella O, Carbonin P. Chronic obstructive pulmonary disease. An original model of cognitive decline. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:418–424.
745. Liesker J, Postma D, Beukema R, et al. Cognitive performance in patients with COPD. *Respir Med.* 2004;98:351–356.
746. Speakman J. The history and theory of the doubly labeled water technique. *Am J Clin Nutr.* 1998;68(4):932S–938S.
747. Tudor-Locke C, Myers A. Challenges and opportunities for measuring physical activity in sedentary adults. *Sports Med.* 2001;31:91–100.
748. Steele B, Holt L, Belza B, Ferris S, Lakshminaryan S, Buchner D. Quantitating physical activity in COPD using a triaxial accelerometer. *Chest.* 2000;117:1359-1367.
749. Preusser B, Winningham M. Validating a direct measure of energy expenditure with daily activity in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151:A682.
750. Nichols J, Morgan C, Sarkin J, Sallis J, Calfas K. Validity, reliability, and calibration of the Tritrac accelerometer as a measure of physical activity. *Med Sci Sports Exerc.* 1999;31:908-912.
751. Crouter S, Churilla J, Bassett D. Estimating energy expenditure using accelerometers. *Eur J Appl Physiol.* 2006;98(6):601-612.
752. Bonni G, Belza B, Cain K, Warms C. Bodies in motion: monitoring daily activity and exercise with motion sensors in people with chronic pulmonary disease. *J Rehabil Res Dev.* 2003;5(2):45-58.

BIBLIOGRAFIA

753. Welk G, Blair S, Wood K, Jones S, Thompson R. A comparative evaluation of three accelerometry-based physical activity monitors. *Med Sci Sports Exerc.* 2002;32(9):S489-497.
754. Kochersberger G, McConnell E, Kuchibhatla M, Pieper C. The reliability, validity and stability of a measure of physical activity in the elderly. *Arch Phys Med Rehabil.* 1996;77:793-795.
755. Lores V, García-Río F, Rojo B, Alcolea S, Mediano O. Registro de la actividad física cotidiana mediante un acelerómetro en pacientes con EPOC. Análisis de concordancia y reproducibilidad. *Arch Bronconeumol.* 2006;42(12):627-632.
756. McDermott M, Liu K, O'Brien E, et al. Measuring physical activity in peripheral arterial disease: a comparison of two physical activity questionnaires with an accelerometer. *Angiology.* 2000;51:91-100.
757. Ng A, Kent-Braun J. Quantitation of lower physical activity in persons with multiple sclerosis. *Med Sci Sports Exerc* 1997;29:517-523.
758. Tudor-Locke C, Williams J, Reis J, Pluto D. Utility of pedometers for assessing physical activity: convergent validity. *Sports Med.* 2002;32(12):795-808.
759. <http://es.wikipedia.org/wiki/Pod%C3%B3metro>. Accessed 03/11/11.
760. Cyarto E, Myers A, Tudor-Locke C. Pedometer accuracy in nursing home and community-dwelling older adults. *Med Sci Sports Exerc.* 2004;36:205-209.
761. Tudor-Locke C, Ainsworth B, Thompson R, Matthews C. Comparison of pedometer and accelerometer measures of free-living physical activity. *Med Sci Sports Exerc.* 2002;34:2045-2051.
762. Hartsell H, Fitzpatrick D, Brand R, Frantz R, Saltzman C. Accuracy of a custom-designed activity monitor: implications for diabetic foot ulcer healing. *J Rehabil Res Dev.* 2002;39:395-400.
763. Tudor-Locke C, Williams J, Reis J, Pluto D. Utility of pedometers for assessing physical activity. Construct validity. *Sports Med.* 2004;34:281-291.
764. Westerterp K. Physical activity assessment with accelerometers. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1999;23(3):S45-S49.
765. Bassett D. Validity and reliability issues in objective monitoring of physical activity. *Res Q Exerc Sport.* 2000;71(2):S30-S36.
766. Mathie M, Coster A, Lovell N, Celler B. Accelerometry: providing an integrated, practical method for long-term, ambulatory monitoring of human movement. *Physiol Meas.* 2004;25(2):R1-R20.
767. Center for Disease Control. Physical activity trends--United States, 1990-1998. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2001;50(9):166-169.

BIBLIOGRAFIA

768. Flegal K, Carroll M, Ogden C, Curtin L. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008. *JAMA*. 2010;303(3):235-241.
769. Mâsse L, Ainsworth B, Tortolero S, et al. Measuring physical activity in midlife, older, and minority women: issues from an expert panel. *J Womens Health*. 1998;7(1):57-67.
770. ¿Por qué utilizar un podómetro? . <http://salud.kioskea.net/faq/815-por-que-utilizar-un-podometro>. Accessed 03/11/11.
771. Iwane M, Arita M, Tomimoto S, et al. Walking 10,000 steps/day or more reduces blood pressure and sympathetic nerve activity in mild essential hypertension. *Hypertens Res*. 2000;23:573–580.
772. Schneider P, Bassett D, Thompson D, Pronk N, Bielak K. Effects of a 10,000 steps per day goal in overweight adults. *Am J Health Promot*. 2006;21(2):85-89.
773. Tudor-Locke C, Myers A, Bell R, Harris S, Wilson Rodger N. Preliminary outcome evaluation of the First Step Program: a daily physical activity intervention for individuals with type 2 diabetes. *Patient Educ Couns*. 2002;47(1):23-28.
774. Moreau K, Degarmo R, Langley J, et al. Increasing daily walking lowers blood pressure in postmenopausal women. *Med Sci Sports Exerc*. 2001;33(11):1825-1831.
775. Swartz A, Strath S, Bassett D, et al. Increasing daily walking improves glucose tolerance in overweight women. *Prev Med*. 2003;37(4):356-362.
776. Manson J, Greenland P, LaCroix A, et al. Walking compared with vigorous exercise for the prevention of cardiovascular events in women. *N Engl J Med*. 2002;347(10):716-725.
777. Chan C, Ryan D, Tudor-Locke C. Health benefits of a pedometer-based physical activity intervention in sedentary workers. *Prev Med*. 2004;39:1215–1222.
778. Tudor-Locke C, Lutes L. Why do pedometers work?: a reflection upon the factors related to successfully increasing physical activity. *Sports Med*. 2009;39(12):981-993.
779. Bravata D, Smith-Spangler C, Sundaram V, et al. Using pedometers to increase physical activity and improve health: a systematic review. *JAMA*. 2007;298(19):2296-2304.
780. Stovitz S, VanWormer J, Center B, Bremer K. Pedometers as a means to increase ambulatory activity for patients seen at a family medicine clinic. *J Am Board Fam Pract*. 2005;18(5):335-343.
781. Pate R, Pratt M, Blair S, et al. Physical activity and public health: a recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA*. 1995;273:402–407.
782. Wyatt H, Peters J, Reed G, Barry M, Hill J. A Colorado statewide survey of walking and its relation to excessive weight. *Med Sci Sports Exerc*. 2005;37:724–730.

BIBLIOGRAFIA

783. www.suministromedico.com/fichaproducto.asp?cat=2&scat=243&id=23838. Accessed 04/11/11.
784. Steeves J, Tyo B, Connolly C, Gregory D, Stark N, Bassett D. Validity and reliability of the Omron HJ-303 tri-axial accelerometer-based pedometer. *J Phys Act Health* 2011;8(7):1014-1020.
785. OMRON. Manual de instrucciones del Walking Style Pro.41-51.
786. Jehn M, Schmidt-Trucksäss A, Halle M. Validity and reliability of omron pedometers at slow walking speeds. *Med Sci Sports Exerc.* 2009;41(9):1826.
787. Holbrook E, Barreira T, Kang M. Validity and reliability of Omron pedometers for prescribed and self-paced walking. *Med Sci Sports Exerc.* 2009;41:670–674.
788. Silcott N, Bassett D, Thompson D, Fitzhugh E, Steeves J. Evaluation of the Omron HJ-720ITC Pedometer under Free-Living Conditions. *Med Sci Sports Exerc.* 2011;43(9):1791-1797.
789. Brunelli A, Varela G, Refai M, Jimenez MF, Pompili C, Sabbatini A, Aranda JL. A scoring system to predict the risk of prolonged air leak after lobectomy. *Ann Thorac Surg.* 2010 Jul;90(1):204-9.
790. Woo J, Derleth C, Stratton J, Levy W. The influence of age, gender, and training on exercise efficiency. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:1049—1057.
791. Johnson B, ed. Respiratory system responses to exercise in ageing. Kerger: Basel; 2002. Weisman IM ZR, ed. Clinical exercise testing Prog Respir Res; No. 32.
792. O'Donnell D, ed. Exercise limitation and clinical exercise testing in chronic obstructive pulmonary disease. Kerger: Basel; 2002. Weisman-Zeballos, ed. Clinical Exercise Testing Prog Respir Res; No. 32.
793. Ingelsson E, Larson M, Vasani R, O'Donnell C, Yin X, et al. Heritability, linkage, and genetic associations of exercise treadmill test responses. *Circulation.* 2007;115:2917-2924.
794. Bouchard C, Daw E, Warwick E, et al. Epidemiology Familial resemblance for [spacing dot above]VO₂max in the sedentary state: the HERITAGE family study. *Medicine & Science in Sports & Exercise Basic Sciences.* 1998;30(2):252-258.
795. Zhang J, Ohta T, Ishikawa-Takata K, Tabata I, Miyashita M. Effects of daily activity recorded by pedometer on peak oxygen consumption (VO₂ peak), ventilatory threshold and leg extension power in 30- to 69-year-old Japanese without exercise habit. *Eur J Appl Physiol.* 2003;90:109-113.
796. Shiffman R, Michel G, Rosenfeld R, Davidson C. Building better guidelines with BRIDGE-Wiz: development and evaluation of a software assistant to promote clarity, transparency, and implementability. *J Am Med Inform Assoc.* 2012;19(1):94-101.

BIBLIOGRAFIA

797. Novoa N, Ramos J, Jimenez M, González J, Varela G. Primera fase de validación del algoritmo europeo de evaluación funcional previa a la resección pulmonar: cuantificación del cumplimiento de las recomendaciones en la práctica clínica real. *Arch Bronconeumol*, ref. nºARBR-D-11-00311. Aceptado para publicación 02/03/2012; 2012.
798. García-Río F, Pino J, Dorgham A, Alonso A, Villamor J. Spirometric reference equations for European females and males aged 65-85 yrs. *Eur Respir J*. 2004;24(3):397-405.
799. Gibbons R, Balady G, Beasley J, et al. ACC/AHA guidelines for exercise testing: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). *J Am Coll Cardiol* 1997;30:260-311.
800. European Respiratory Society. European Respiratory Society Taskforce Document. Clinical exercise testing with reference to lung diseases: indications, standardization and interpretation strategies. *Eur Respir J*. 1997;10:2662-2689.
801. European Society of Cardiology. Guidelines for cardiac exercise testing: ESC Working Group on Exercise Physiology, Physiopathology, and Electrocardiography. *Eur Heart J*. 1993;14:969-988.
802. Holtermann A, Mortensen O, Burr H, Sogaard K, Gyntelberg F, Suadicani P. Fitness, work, and leisure-time physical activity and ischaemic heart disease and all-cause mortality among men with pre-existing cardiovascular disease. *Scand J Work Environ Health*. 2010;36(5):366-372.
803. Kavanagh T, Mertens D, Hamm L, et al. Peak oxygen intake and cardiac mortality in women referred for cardiac rehabilitation. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:2139-2143.
804. Gómez-Sánchez M, Fernández A, Delgado J, Tello R, López J, Hernández J. The importance of determining oxygen consumption in the indications for a heart transplant. *Rev Esp Cardiol*. 1995;48(7):19-23.
805. Chang J, Froelicher V. Clinical and exercise test markers of prognosis in patients with stable coronary artery disease. *Curr Probl Cardiol*. 1994;19:533-587.
806. Roger V, Jacobsen S, Pellikka P, Miller T, Bailey K, Gersh B. Prognostic value of treadmill exercise testing: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Circulation*. 1998;98:2836-2841.
807. Goraya T, Jacobsen S, Pellikka P, et al. Prognostic value of treadmill exercise testing in elderly persons. *Ann Intern Med*. 2000;132:862-870.

BIBLIOGRAFIA

808. Prakash M, Myers J, Froelicher V, et al. Clinical and exercise test predictors of all-cause mortality: results from > 6,000 consecutive referred male patients. *Chest*. 2001;120(3):1003-1013.
809. Kannel W, Wilson P, Blair S. Epidemiological assessment of the role of physical activity and fitness in development of cardiovascular disease. *Am Heart J*. 1985;109:876-885.
810. Blair S, Kohl H, Barlow C, Paffenbarger R, Gibbons L, Macera C. Changes in physical fitness and all-cause mortality: a prospective study of healthy and unhealthy men. *JAMA*. 1995;273:1093-1098.
811. Blair S, Kohl H, Paffenbarger R, Clark D, Cooper K, Gibbons L. Physical fitness and all-cause mortality: a prospective study of healthy men and women. *JAMA*. 1989;262:2395-2401.
812. Ekelund L, Haskell W, Johnson J, Whaley F, Criqui M, Shops D. Physical fitness as a predictor of cardiovascular mortality in asymptomatic North American men: the Lipid Research Clinics Mortality Follow up Study. *N Engl J Med*. 1988;319:1379-1384.
813. Paffenbarger R, Hyde R, Wing A, Hsieh C. Physical activity, all-cause mortality, and longevity of college alumni. *N Engl J Med*. 1986;314:605-613.
814. Gulati M, Pandey D, Arnsdorf M, et al. Exercise capacity and the risk of death in women: the St James Women Take Heart Project. *Circulation*. 2003;108(13):1554-1559.
815. Gulati M, Black H, Shaw L, et al. The prognostic value of a nomogram for exercise capacity in women. *N Engl J Med*. 2005;353(5):468-475.
816. Dorn J, Naughton J, Imamura D, Trevisan M. Results of a multicenter randomized clinical trial of exercise and long-term survival in myocardial infarction patients. *Circulation* 1999;100:1764-1769.
817. Myers J. *Essentials of cardiopulmonary exercise testing* 1996.
818. Myers J, Gullestad L, Vagelos R, et al. Clinical, hemodynamic, and cardiopulmonary exercise test determinants of survival in patients referred for evaluation of heart failure. *Ann Intern Med*. 1998;129:286-293.
819. Stelken A, Younis L, Jennison S, et al. Prognostic value of cardiopulmonary exercise testing using percent achieved of predicted peak oxygen uptake for patients with ischemic and dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27:345-352.
820. Froelicher V. Exercise testing in the new millennium. *Prim Care Respir J*. 2001;28:1-4.
821. Froelicher V, Myers J. Exercise and the heart. In: Saunders WB, ed. 4th ed ed. Philadelphia; 2000.

BIBLIOGRAFIA

822. Froelicher V, Fearon W, Ferguson C, et al. Lessons learned from studies of the standard exercise ECG test. *Chest*. 1999;116:1442-1451.
823. Bolliger C, Wyser C, Roser H, Stulz P, Solèr M, Perruchoud A. Lung scintigraphy and ergospirometry in prediction of postoperative course in lung resection candidates with increased risk of postoperative complications. *Acta Diabetologica*. 1996;40(1):s130-s133.
824. Park J, Jeong S, Nam G, et al. Preoperative Evaluation for the Prediction of Postoperative Mortality and Morbidity in Lung Cancer Candidates with Impaired Lung Function. *Tuberc Respir Dis*. 2000;48(1):14-23.
825. Plasqui G, Westerterp K. Accelerometry and heart rate as a measure of physical fitness: proof of concept. *Med Sci Sports Exerc*. 2005;37(5):872-876.
826. Kriemler S, Hebestreit H, Bar-Or O. Temperature-related overestimation of energy expenditure, based on heart-rate monitoring in obese boys. *Eur J Appl Physiol*. 2002;87(3):245-250.
827. McCrory M, Molé P, Nommsen-Rivers L, Dewey K. Between-day and within-day variability in the relation between heart rate and oxygen consumption: effect on the estimation of energy expenditure by heart-rate monitoring. *Am J Clin Nutr*. 1997;66(1):18-25.
828. Zwiren L, Freedson P, Ward A, Wilke S, Rippe J. Estimation of VO₂max: a comparative analysis of five exercise tests. *Res Q Exerc Sport*. 1991;62(1):73-78.
829. Fox E. A simple, accurate technique for predicting maximal aerobic power. *J Appl Physiol*. 1973;35(6):914-916.
830. Hermiston R, Faulkner J. Prediction of maximal oxygen uptake by a stepwise regression technique. *J Appl Physiol*. 1971;30(6):833-837.
831. Astrand P, Cuddy T, Saltin B, Stenberg J. Cardiac output during submaximal and maximal work. *J Appl Physiol*. 1964;19:268-274.
832. Astrand I, Astrand P, Hallbäck I, Kilbom A. Reduction in maximal oxygen uptake with age. *J Appl Physiol*. 1973;35(5):649-654.
833. Astrand P, Ryhming I. A nomogram for calculation of aerobic capacity from pulse rate during submaximal work. *J Appl Physiol*. 1954;7(2):218-221.
834. <http://blogciclociencia.blogspot.com/2011/03/prueba-de-astrand-y-ryhming.html>. Accessed 09/01/2012.
835. Horwich T, Leifer E, Brawner C, Fitz-Gerald M, Fonarow G, et al. The relationship between body mass index and cardiopulmonary exercise testing in chronic systolic heart failure. *Am Heart J*. 2009;158(4):S31-36.

BIBLIOGRAFIA

836. Lavie C, Osman A, Milani R, Mehra M. Body composition and prognosis in chronic systolic heart failure: the obesity paradox. *Am J Cardiol.* 2003;91:891–894.
837. Horwich T, Fonarow G, Hamilton M, MacLellan W, Woo M, Tillisch J. The relationship between obesity and mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:789–795.
838. Vella C, Paul D, Bader J. Cardiac response to exercise in normal-weight and obese, Hispanic men and women: implications for exercise prescription. *Acta Physiol (Oxf).* 2011;doi: 10.1111/j.1748-1716.2011.02371.x.
839. Bertoli A, Daniele N, Ceccobelli M, Ficara A, Girasoli C, Lorenzo A. Lipid profile, BMI, body fat distribution, and aerobic fitness in men with metabolic syndrome. *Acta Diabetologica.* 2003;40(1):s130-s133.
840. Leaf D, Parker D, Schaad D. Changes in [spacing dot above]VO₂max, physical activity, and body fat with chronic exercise: effects on plasma lipids. *Medicine & Science in Sports & Exercise Basic Sciences.* 1997;29(9):1152-1159.
841. DeJong A, Gallagher M, Sandberg K, et al. Peak oxygen consumption and the minute ventilation/carbon dioxide production relation slope in morbidly obese men and women: influence of subject effort and body mass index. *Prev Cardiol.* 2008;11(2):100-105.
842. Williford H, Scharff-Olson M, Wang N, Blessing D, Smith F, Duey W. Cross-validation of non-exercise predictions of VO₂peak in women. *Med Sci Sports Exerc.* 1996;28(7):926-930.
843. Jackson A, Blair S, Mahar M, Wier L, Ross R, Stuteville J. Prediction of functional aerobic capacity without exercise testing. *Med Sci Sports Exerc.* 1990;22:863-870.
844. Michaud P, Cauderay M, Narring F, Schutz Y. Assessment of physical activity with a pedometer and its relationship with VO₂max among adolescents in Switzerland. *Soz Praventivmed.* 2002;47(2):107-115.
845. Aadahl M, Kjaer M, Kristensen J, Mollerup B, Jørgensen T. Self-reported physical activity compared with maximal oxygen uptake in adults. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2007;14(3):422-428.
846. Cao Z, Miyatake N, Higuchi M, Miyachi M, Ishikawa-Takata K, Tabata I. Predicting VO₂max with an objectively measured physical activity in Japanese women. *Med Sci Sports Exerc.* 2010;42(1):179-186.
847. Arthur H, Daniels C, McKelvie R, Hirsh J, Rush B. Effect of a preoperative intervention on preoperative and postoperative outcomes in low-risk patients awaiting elective coronary artery bypass graft surgery. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2000;133:253–262.

BIBLIOGRAFIA

848. Hulzebos E, Helders P, Favie N, De Bie R, Brutel de la Riviere A, Van Meeteren N. Preoperative intensive inspiratory muscle training to prevent postoperative pulmonary complications in high-risk patients undergoing CABG surgery: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2006;296:1851–1857.
849. Adamsen L, Quist M, Andersen C, et al. Effect of a multimodal high intensity exercise intervention in cancer patients undergoing chemotherapy: Randomised controlled trial. *BMJ*. 2009;339:3410.
850. Courneya K, Sellar C, Stevinson C, et al. Randomized controlled trial of the effects of aerobic exercise on physical functioning and quality of life in lymphoma patients. *J Clin Oncol*. 2009;27:4605–4612.
851. Segal R, Reid R, Courneya K, et al. Randomized controlled trial of resistance or aerobic exercise in men receiving radiation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27:344–351.
852. Daley A, Crank H, Saxton J, et al. Randomized trial of exercise therapy in women treated for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25:1713–1721.
853. Jones L, Liang Y, Pituskin E, et al. Effect of exercise training on peak oxygen consumption in patients with cancer: a meta-analysis. *Oncologist*. 2011;16(1):112-120.
854. Courneya K, Segal R, Mackey J, et al. Effects of aerobic and resistance exercise in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: A multicenter randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2007;25:4396–4404.
855. Herrero F, San Juan A, Fleck S, et al. Combined aerobic and resistance training in breast cancer survivors: A randomized, controlled pilot trial. *Int J Sports Med*. 2006;27:573–580.
856. Courneya K, Mackey J, Bell G, et al. Randomized controlled trial of exercise training in postmenopausal breast cancer survivors: Cardiopulmonary and quality of life outcomes. *J Clin Oncol* 2003;21:1660–1668.
857. Burnham T, Wilcox A. Effects of exercise on physiological and psychological variables in cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc*. 2002;34:1863–1867.
858. McNeely M, Campbell K, Rowe B, et al. Effects of exercise on breast cancer patients and survivors: A systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2006;175:34–41.
859. Haykowsky M, Mackey J, Thompson R, et al. Adjuvant trastuzumab induces ventricular remodeling despite aerobic exercise training. *Clin Cancer Res Q Exerc Sport*. 2009;15:4963–4967.
860. Jones L, Eves N, Mackey J, et al. Safety and feasibility of cardiopulmonary exercise testing in patients with advanced cancer. *Lung Cancer*. 2007;55:225–232.

BIBLIOGRAFIA

861. Jones L, Eves N, Haykowsky M, et al. Exercise intolerance in cancer and the role of exercise therapy to reverse dysfunction. *Lancet Oncol.* 2009;10:598–605.
862. Paterson D, Cunningham D, Koval J, et al. Aerobic fitness in a population of independently living men and women aged 55–86 years. *Med Sci Sports Exerc.* 1999;31:1813–1820.
863. Jones L, Douglas P, Eves N, et al. Rationale and design of the exercise intensity trial (EXCITE): A randomized trial comparing the effects of moderate versus moderate to high-intensity aerobic training in women with operable breast cancer. *BMC Cancer.* 2010;10:531.
864. Jones L, Peddle C, Eves N, et al. Effects of presurgical exercise training on cardiorespiratory fitness among patients undergoing thoracic surgery for malignant lung lesions. *Cancer.* 2007;110(3):590-598.
865. Jones L, Watson D, Herndon J, et al. Peak oxygen consumption and long-term all-cause mortality in nonsmall cell lung cancer. *Cancer.* 2010;116(20):4825-4832.
866. Mereles D, Ehlken N, Kreuzer S, et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation.* 2006;114:1482–1489.
867. Behnke M, Jorres R, Kirsten D, Magnussen H. Clinical benefits of a combined hospital and home-based exercise programme over 18 months in patients with severe COPD. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2003;59:44–51.
868. Jones L, Haykowsky M, Peddle C, et al. Cardiovascular risk profile of patients with HER2/neu-positive breast cancer treated with anthracycline-taxane-containing adjuvant chemotherapy and/or trastuzumab. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16:1026 – 1031.
869. Herrero F, Balmer J, San Juan A, et al. Is cardiorespiratory fitness related to quality of life in survivors of breast cancer? *J Strength Cond Res.* 2006;20:535–540.
870. Jones L, Demark-Wahnefried W. Diet, exercise, and complementary therapies after primary treatment for cancer. *Lancet Oncol.* 2006;7:1017-1026.
871. Galvao D, Newton R. Review of exercise intervention studies in cancer patients. *J Clin Oncol.* 2005;23:899-909.
872. Knols R, Aaronson N, Uebelhart D, et al. Physical exercise in cancer patients during and after medical treatment: a systematic review of randomized and controlled clinical trials. *J Clin Oncol.* 2005;23:3830-3842.
873. Jones L, Eves N, Waner E, Joy A. Exercise therapy across the lung cancer continuum. *Curr Oncol Rep.* 2009;11(4):255-262.

BIBLIOGRAFIA

874. Jones L, Eves N, Peterson B, et al. Safety and feasibility of aerobic training on cardiopulmonary function and quality of life in postsurgical nonsmall cell lung cancer patients: a pilot study. *Cancer*. 2008;113(12):3430-3439.
875. Gotay C, Kawamoto C, Bottomley A, Efficace F. The prognostic significance of patient-reported outcomes in cancer clinical trials. *J Clin Oncol*. 2008;26(8):1355-1363.
876. Varela G, Ballesteros E, Jiménez M, Novoa N, Aranda J. Cost-effectiveness analysis of prophylactic respiratory physiotherapy in pulmonary lobectomy. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006;29:216-220.
877. Brunelli A. Database annual report 2011. [http:// www. ests. org/ documents/ PDF/ Databasesilverbook2011. pdf](http://www.ests.org/documents/PDF/Databasesilverbook2011.pdf). Accessed 20/09/2011.
878. Brunelli A, Varela G, Salati M, Jimenez MF, Pompili C, Novoa N, Sabbatini A. Recalibration of the Revised Cardiac Risk Index in Lung Resection Candidates. *Ann Thorac Surg*. 2010;90:199-203
879. Ferguson MK, Celauro AD, Vigneswaran WT. Validation of a modified scoring system for cardiovascular system for cardiovascular risk associated with major lung resection. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;41(3):598-602.
880. Parsons A, Daley A, Begh R, Aveyard P. Influence of smoking cessation after diagnosis of early stage lung cancer on prognosis: systematic review of observational studies with meta-analysis. *BMJ*. 2010;340:b5569
881. Dresler CM, Bailey M, Roper CR, Patterson GA, Cooper JD. Smoking cessation and lung cancer resection. *Chest*. 1996;110(5):1199-202.
882. Bluman LG, Mosca L, Newman N, Simon DG. Preoperative smoking habits and postoperative pulmonary complications. *Chest*. 1998;113(4):883-9.
883. Mason DP, Subramanian S, Nowicki ER, Grab JD, Murthy SC, Rice TW, Blackstone EH. Impact of smoking cessation before resection of lung cancer: a Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery Database study. *Ann Thorac Surg*. 2009 Aug;88(2):362-70
884. Barrera R, Shi W, Amar D, Thaler HT, Gabovich N, Bains MS, White DA. Smoking and timing of cessation: impact on pulmonary complications after thoracotomy. *Chest*. 2005 Jun;127(6):1977-83.
885. Bluman LG, Mosca L, Newman N, Simon DG. Preoperative smoking habits and postoperative pulmonary complications. *Chest*. 1998 Apr;113(4):883-9.
886. Vaporciyan AA, Merriman KW, Ece F, Roth JA, Smythe WR, Swisher SG, Walsh GL, Nesbitt JC, Putnam JB Jr. Incidence of major pulmonary morbidity after pneumonectomy: association with timing of smoking cessation. *Ann Thorac Surg*. 2002 Feb;73(2):420-5.

BIBLIOGRAFIA

887. Nakagawa M, Tanaka H, Tsukuma H, Kishi Y. Relationship between the duration of the preoperative smoke-free period and the incidence of postoperative pulmonary complications after pulmonary surgery. *Chest*. 2001 Sep;120(3):705-10.
888. Varela G, Molins L, Astudillo J, Borro JM, Canalís E, Freixinet J, Hernández Ortiz C, Hernando Tranco F, Maestre JA. Pilot benchmarking study of thoracic surgery in Spain: comparison of cases of lung resection and indicators of quality. *Arch Bronconeumol*. 2006 Jun;42(6):267-72.
889. Varela G, Novoa NM. Evaluation of the interobserver variability in the systematic classification of operative morbidity in lung resection. *Arch Bronconeumol*. 2011 Dec;47(12):581-3
890. Barreiro E, Gea J, Marín J. Músculos respiratorios, tolerancia al ejercicio y entrenamiento muscular en la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2007;43:15-24
891. Ninane V, Rypens F, Yernault JC, De Troyer A. Abdominal muscle use during breathing in patients with chronic airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis*. 1992;146:16-21.
892. Koechlin C, Maltais F, Saey D, Michaud A, LeBlanc P, Hayot M, et al. Hypoxaemia enhances peripheral muscle oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60:834-41
893. Barreiro E, Gea J, Corominas JM, Hussain SNA. Nitric oxide synthases and protein oxidation in the quadriceps femoris muscles of COPD patients. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2003;29:771-8
894. Barreiro E, Gea J, Matar G, Hussain SN. Expression and carbonylation of creatine kinase in the quadriceps femoris muscles of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2005;33:636-42.
895. Barreiro E, De la Puente B, Minguella J, Corominas JM, Serrano S, Hussain SNA, et al. Oxidative stress and respiratory muscle dysfunction in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:1-9
896. Killian KJ, Leblanc P, Martin DH, Summers E, Jones NL, Campbell EJ. Exercise capacity and ventilatory, circulatory, and symptom limitation in patients with chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis*. 1992;146:935-40
897. Gosselink R, Troosters T, Decramer M. Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153:976-80
898. Simpson K, Killian KJ, McCartney N, Stubbing DG, Jones NL. Randomised controlled trial of weightlifting exercise in patients with chronic airflow limitation. *Thorax*. 1992;47:70-5.

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

ACCP: *American College of Chest Physicians*
ADN: ácido desoxirribonucleico
ADP: adenosin difosfato
AFD: actividad física diaria
ALI: *acute lung injury* o lesión pulmonar aguda
AMP: adenosin monofosfato
ANTADIR: *Association Nationale pour le Traitement a Domicile de l'Insuffisance Respiratoire Chronique*
ARA II: antagonistas del receptor de la angiotensina II
ASA: *American Society of Anaesthesiologists*
ATC: anemia de los trastornos crónicos
ATP: adenosin trifosfato
ATS: *American Thoracic Surgeons*
BR: *breathing reserve* o reserva ventilatoria
CABG: *coronary artery bypass graft* (bypass aortocoronario)
CFU: unidad formadora de colonias
CI: cardiopatía isquémica
cm: centímetro
CO₂: anhídrido carbónico
CP: cáncer de pulmón
CPET: *cardiopulmonary exercise testing* o prueba de ejercicio cardiopulmonar
CPM: cáncer de pulmón microcítico
CPNM: cáncer de pulmón no microcítico
CPRI: índice multifactorial de riesgo cardiopulmonar
CPT: capacidad pulmonar total
CRF: capacidad residual funcional
CT: tomografía axial computarizada
CV: capacidad vital
CVF: capacidad vital forzada
CXR: *chest radiograph* o radiografía de tórax
dl: decilitros
DLCO: difusión pulmonar de monóxido de carbono

ABREVIATURAS

DLCOppo: difusión pulmonar de monóxido de carbono postoperatoria prevista
DLW : *doubly labelled water method*
DM: diabetes mellitus
DO₂: aporte de oxígeno
DS: desviación estándar
EAo: estenosis aórtica
EB: exceso de bases
EC: enfermedad coronaria
EGC: electrocardiograma
EGFR: *epidermal growth factor receptor*
EM: estenosis mitral
EO₂: extracción de oxígeno
EPI: enfermedad intersticial pulmonar
EPO: eritropoyetina
EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica
EQCO₂: equivalente ventilatorio de CO₂
EQO₂: equivalente ventilatorio de O₂
ERS: *European Respiratory Society*
ESTS: *European Society of Thoracic Surgery*
EVP: enfermedad vascular periférica
FBP: fístula broncopleurales
FC: frecuencia cardíaca
FCM: frecuencia cardíaca máxima
FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer minuto
FEV_{1ppo}: volumen espiratorio forzado en el primer minuto postoperatorio previsto
FFMI: *fat-free mass index*
FiO₂: fracción inspirada de oxígeno
FR: frecuencia respiratoria
GAS: gasometría arterial basal
GC: gasto cardíaco
GCCB-SEPAR: Grupo Cooperativo de Carcinoma Broncogénico de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica

ABREVIATURAS

GOLD: *Global Obstructive Lung Disease*

gr: gramos

H+: hidrogeniones

HAP: hipertensión arterial pulmonar

Hb: hemoglobina

HTA: hipertensión arterial

Hto: hematocrito

IAM: infarto agudo de miocardio

IARC: *International Agency for Research on Cancer*

IASLC: *Internacional Association for the Study of Lung Cancer*

IC: insuficiencia cardíaca

IECA: inhibidor de la conversión de la angiotensina

IL: interleucina

IMC: índice de masa corporal

INE: Instituto Nacional de Estadística

IRC: insuficiencia renal crónica

IT: Índice de Tiffenau

J: joule

Kcal: kilocaloría

Kg: kilogramo

l: litro

LDH: lactatodeshidrogenasa

LDL: lipoproteínas de baja densidad

LT: *lactic threshold* o umbral láctico

L/P: relación lactato-piruvato

lpm: latidos por minuto

MBE: medicina basada en la evidencia

MEE: punto máximo estado estable

MET: equivalente metabólico

mm: milímetro

mmHg: milímetros de mercurio

mmol: milimol

ABREVIATURAS

MVV: ventilación voluntaria máxima

NO: óxido nítrico

NT-proBNP : subtipo del Péptido Natriurético tipo B

NVASQIP : *National Veterans Affairs Surgical Quality Improvement Program*

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: odds ratio

P-: terminal fosfato

P(A-a O₂): diferencia alveolo-arterial de O₂

P(a-ET)CO₂: gradiente la arterial-end tidal de CO₂

PaO₂: presión arterial de oxígeno

PaCO₂: presión arterial de anhídrido carbónico

Part: presión arterial

PAS: presión arterial sistólica

PAD: presión arterial diastólica

PAP: presión en la arteria pulmonar

PCI: *primary coronary intervention* (intervencionismo primario)

PCR: proteína C reactiva

PCr: fosfocreatina

PEEP: presión positiva al final de la espiración

P_{ET}O₂/ CO₂: presión end-tidal de O₂ o CO₂

pHa: pH arterial

PM6M: prueba de la marcha de 6 minutos

PFR: pruebas funcionales respiratorias

PO₂: presión parcial alveolar de oxígeno

POSSUM: *physiological and operative severity score*

ppo: valores postoperatorios previstos

PPP: producto predictivo postoperatorio

PROs: *patient-report outcomes*

PRQ: cociente predictivo de complicaciones postoperatorias

PVC: presión venosa central

Q: perfusión

QALY: *quality adjusted life years* o calidad de vida ajustada a los años

ABREVIATURAS

- QO₂: consumo de oxígeno celular
- QOL: *quality of live* o calidad de vida
- r: coeficiente de correlación
- RCRI: *Revised Goldman Cardiac Risk Index*
- RER: cociente de intercambio respiratorio
- RMN: resonancia magnética nuclear
- rpm: respiraciones por minuto
- RQ: cociente respiratorio
- RR: riesgo relativo
- RVP: resistencias vasculares pulmonares
- RX: radiografía
- SatO₂: saturación periférica de oxígeno
- SC: step count o recuento de pasos
- SDRA: síndrome de distrés respiratorio del adulto
- SEPAR: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica
- SGRQ: *Sant George's Respiratory Questionnaire*
- SI: sistema inmune
- SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida
- SL: *sleeve lobectomy* o lobectomía con broncoplastia
- SOCALPAR: Sociedad Castellano-Leonesa y Cántabra de patología respiratoria
- ST: shuttle test
- SWT: *shuttle walk test* o test del tapiz rodante
- T^a : temperatura
- TAC: tomografía axial computarizada
- TIA: *transient ischaemic attack* o accidente isquémico transitorio
- TNF: factor de necrosis tumoral
- TNM: *tumor, node, metastasis*
- TUPAO: oclusión de la arteria pulmonar unilateral y temporal
- U: unidad
- UK: *United Kingdom*
- USA: *United States of America*
- V: ventilación

ABREVIATURAS

VC: volumen corriente
VCO₂: producción de CO₂
VD/VT: espacio muerto del volumen corriente
VE/VCO₂: equivalente ventilatorio de CO₂
VE: volumen minuto espirado / ventilación por minuto
VE_{max}: volumen espirado máximo
VEV: valor estadístico de la vida
VI: volumen minuto espirado
VIH: virus de la inmunodeficiencia humana
VMM: ventilación voluntaria máxima por minuto
VMU: vector de desplazamiento del acelerómetro
VCO₂: producción CO₂
VO₂: consumo de oxígeno pulmonar
VO_{2max}: consumo máximo de oxígeno
VO_{2pico}: consumo pico de oxígeno
V/Q: relación ventilación/perfusión
VR: volumen residual
VS: volumen sistólico
VT: volumen tidal
VVM: ventilación máxima voluntaria
W: vatios, unidad de medición de carga de trabajo
WOB: *work of breathing* o trabajo respiratorio
WR: *work rate* o capacidad de trabajo

ANEXOS

ANEXOS

Anexo I: Hoja de consulta (anverso)

Estudio SEPAR

Paciente

Fecha consulta 1:

(Sacar de las PFR)

Talla:

Peso:

Longitud del paso:

PFR: mejor espirometría incluso con broncodilatadores y difusión

FVC: 1. %

FEV1: 1. %

DLCO (corregida por Hb):

Comorbilidad:

HTA

C.Isquémica

Valvulopatía cardiaca

DM

I.Renal

Patología arterial crónica

Actividad:

Estándar

Otra. especificar:

Datos podómetro:

Días:

Pasos totales por día

Pasos aeróbicos por día

Tiempo total actividad:

Tiempo actividad aeróbica:

Distancia recorrida por día:

VO2max:

Valor: ml/Kg-min %

Algo que reseñar de la prueba:

ANEXOS

Anexo II: Hoja de consulta (reverso)

Fecha cirugía:

Tipo cirugía: 1.- Lobectomía
2.- neumonectomía

Complicaciones:

No

Si

Tipo: Respiratoria
Cardiológico
Otra

Fecha alta:

Datos podómetro:

Días:

Pasos totales por día

Pasos aeróbicos por día

Tiempo total actividad:

Tiempo actividad aeróbica por día:

Distancia recorrida por día:

Consulta reevaluación:

Fecha:

Evolución

OK

No OK

ANEXOS

Anexo III: Consentimiento informado

**HOSPITAL
UNIVERSITARIO
DE SALAMANCA**

Paseo de San Vicente, 58-182
37007 Salamanca
Tfno.-Fax: 923291383
E-mail: ctorax@usal.es
<http://www.cirurgia-toracica.org>



CIRUGÍA TORÁCICA

Dr. Gonzalo Varela
Dr. Marcelo Jiménez
Dra. Nuria Novoa
Dr. José Luis Aranda

INFORMACIÓN Y AUTORIZACIÓN DE ESTUDIO PREOPERATORIO ESPECIAL:

De acuerdo con el proyecto “Evaluación de la actividad ambulatoria de los pacientes que van a ser sometidos a una resección pulmonar mayor como alternativa a la medición del VO2 max en la estimación del riesgo quirúrgico. Comportamiento del modelo en pacientes con FEV1% y DLCO inferior al 50%”

D/ DÑA. _____ con D.N.I. nº _____ como paciente,

DECLARO haber sido informado por el/la Dr./Dra. _____ sobre la enfermedad que padezco, sus características, su evolución, para lo cual me propone realizar una ESTUDIO PREOPERATORIO que consiste en la realización de:

- Medición de la actividad ambulatoria habitual utilizando para ello un podómetro que se me ha facilitado y sobre el que he recibido instrucciones sobre colocación y uso habitual y que tendré que devolver bien cuando venga a ingresar para la realización de la intervención o bien de acuerdo con el servicio de cirugía torácica en el caso de que no vaya a ser intervenido finalmente.
- Realización de una prueba de esfuerzo para el cálculo del VO2max sobre bicicleta estática en la unidad de función pulmonar de este hospital

Conozco la necesidad de comunicar al médico alergias, tratamientos realizados u otras enfermedades que pudieran interferir con la realización de las pruebas comentadas. La medición de la actividad diaria con el podómetro se realizará en su domicilio habitual siguiendo las instrucciones recibidas en la consulta.

La prueba de esfuerzo se realizará exclusivamente en la unidad de función pulmonar de este hospital previa cita.

Considero que la información recibida es completa y comprensible, además se me hace entrega de una copia de este documento.

Conozco que puedo cambiar de opinión y anular esta autorización en cualquier momento. Con toda la información recibida, **estoy de acuerdo en colaborar** realizando el estudio preoperatorio enunciado más arriba.

Salamanca, a _____

El paciente

Fdo.: Dr.

