

**UNIVERSIDAD DE SALAMANCA**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE CIRUGIA**



**TESIS DOCTORAL**

**FISIOLOGÍA DEL ESPACIO PLEURAL DESPUÉS  
DE LOBECTOMÍA PULMONAR. VALOR  
PREDICTIVO DE LAS PRESIONES  
INTRAPLEURALES EN LA PREDICCIÓN DE LA  
FUGA AÉREA PROLONGADA  
POSTOPERATORIA.**

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

**Marta G Fuentes Gago**

**Director: Marcelo F Jiménez López**

**Salamanca 2012**



**UNIVERSIDAD DE SALAMANCA**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE CIRUGIA**

**FISIOLOGÍA DEL ESPACIO PLEURAL DESPUÉS  
DE LOBECTOMÍA PULMONAR. VALOR  
PREDICTIVO DE LAS PRESIONES  
INTRAPLEURALES EN LA PREDICCIÓN DE LA  
FUGA AÉREA PROLONGADA  
POSTOPERATORIA.**



*“It’s what the Surgeon doesn’t see that kills the patient”.*  
Paul H. Sugarbaker,

*“Nada que se consiga sin sacrificio y sin trabajo  
es auténticamente valioso”.*  
Joseph Addison, s XVII.

## AGRADECIMIENTOS

Resulta especialmente difícil esta parte de un trabajo, porque parece que nunca vas a acordarte de todos los que te han ayudado o en un momento dado te han dado fuerzas para continuar con el proyecto inicial. Así que, quisiera comenzar disculpándome con aquellos que debieran estar y no figuran.

En primer lugar agradecer a mi tutor, el doctor Marcelo Jiménez por su infinita paciencia y ayuda activa en todo momento, haciéndose cargo incluso de gestiones que no eran de su responsabilidad y facilitarme tanto el trabajo en la distancia.

También agradecer al doctor Varela por su inestimable colaboración y consejos en este trabajo y esta profesión que nos ocupa.

Al doctor Izquierdo, por mostrarme día a día todas las caras de la cirugía, con una gran paciencia en la enseñanza de las técnicas quirúrgicas. Sin olvidar que “el destino está escrito en las estrellas...”.

Al doctor Hernández, por su apoyo constante. A mis compañeros y amigos del Hospital Donostia, que fueron flexibles cuando este trabajo requería mayor esfuerzo, y cuyos consejos son siempre bienvenidos.

Al departamento de Cirugía de la Universidad de Salamanca, por facilitar la realización de tesis doctorales a distancia, fomentando la investigación, y así continuar lo que con la tesis comenzamos.

Y por supuesto a mi familia, que siempre ha estado ahí, apoyándome en cada una de las fases del trabajo y realizando gestiones que era incapaz de resolver en la distancia. Gracias Marisa, gracias mamá por vuestro apoyo incondicional.

# ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>1</b>
1.1.- Importancia epidemiológica del cáncer de pulmón .....	2
1.2.- Epidemiología de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica .....	4
1.3.- Factores de riesgo asociados al cáncer de pulmón .....	7
1.3.1. Tabaco, EPOC y cáncer de pulmón .....	7
1.3.2. Disminución y abandono del hábito tabáquico .....	11
1.3.3. Tabaquismo pasivo .....	12
1.3.4. Otros factores de riesgo .....	14
1.3.4.a. Inhalación de otras sustancias .....	14
1.3.4.b. Alcohol .....	14
1.3.4.c. Contaminación ambiental .....	15
1.3.4.d. Carcinógenos ocupacionales .....	15
1.3.4.e. Carga genética .....	15
1.4.- Papel de la cirugía en el tratamiento del cáncer de pulmón .....	16
1.4.1. Estadificación del CP .....	17
1.4.2. Influencia del estadificación en el manejo terapéutico del CPNM ...	18
1.4.3. Tratamiento quirúrgico del CPNM .....	20
1.4.3.a. Resección lobar versus resección sublobar .....	20
1.4.3.b. Influencia del abordaje en el tratamiento quirúrgico del CP .....	24
1.5.- Fisiología del espacio pleural .....	28
1.5.1. Presión pleural .....	29
1.5.1.a. <i>Pleural Liquid Pressure</i> y <i>Pleural Surface Pressure</i> .....	30
1.5.1.b. Medida de la presión pleural .....	31
1.5.1.c. Gradientes .....	32
1.5.2. Producción de líquido pleural .....	33
1.5.2.a. Los capilares pleurales .....	33
1.5.2.b. Formación de líquido a nivel intersticial .....	35
1.5.2.c. Cavidad peritoneal .....	37
1.5.2.d. Conducto torácico .....	37
1.5.2.e. Origen del líquido pleural .....	37
1.5.3. Absorción de líquido pleural .....	38

1.5.3.a. Reabsorción linfática .....	38
1.5.3.b. Reabsorción a través de los linfáticos de la pleura visceral.	40
1.5.3.c. Mecanismos alternativos de reabsorción de LP .....	41
1.5.3.d. Etiopatogenia del derrame pleural .....	42
1.6. Efectos fisiológicos del neumotórax .....	43
1.6.1. Efecto del neumotórax en la presión pleural .....	43
1.6.2. Efecto del neumotórax en la función pulmonar .....	44
1.6.3. Efecto del neumotórax en los gases sanguíneos .....	45
1.6.4. Efectos del neumotórax en la función cardíaca .....	47
1.7.- Efectos fisiológicos del derrame pleural .....	48
1.7.1. Efecto del derrame en la presión pleural .....	48
1.7.2. Efecto del derrame en la función pulmonar .....	50
1.7.3. Efecto del derrame pleural en los gases sanguíneos .....	52
1.7.4. Efecto del derrame en la función cardíaca .....	53
1.8.- Drenaje pleural .....	54
1.8.1. Tubos torácicos .....	54
1.8.2. Sistemas de drenaje pleural .....	55
1.8.3. Cuidados de los tubos torácicos .....	57
1.8.4. Criterios de retirada del drenaje pleural .....	58
1.9.- Aplicación de los sistemas de drenaje digital .....	61
1.10.- Bases tecnológicas de los sistemas de monitorización de la presión pleural .....	64
1.11.- Análisis estadístico por metodología <i>bootstrapping</i> .....	66
1.11.1. Introducción a la metodología <i>bootstrapping</i> .....	67
1.11.2. Aplicaciones <i>bootstrapping</i> .....	67
<b>2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....</b>	<b>68</b>
2.1. Hipótesis .....	69
2.2. Objetivos .....	69
2.2.1. Objetivo principal .....	69
2.2.2. Objetivos secundarios .....	69



<b>3. MATERIAL Y MÉTODO .....</b>	<b>70</b>
3.1. Diseño y entorno clínico .....	71
3.2. Recogida de datos .....	71
3.2.a. Criterios de inclusión de pacientes .....	71
3.2.b. Criterios de exclusión .....	71
3.3. Cuidados perioperatorios .....	71
3.3.a. Cuidados preoperatorios .....	71
3.3.b. Técnica quirúrgica .....	72
3.3.c. Cuidados postoperatorios .....	72
3.4. Variables analizadas .....	74
3.4.a. Variable dependiente .....	74
3.4.b. Variables independientes .....	75
3.4.b.1. Variables cualitativas .....	75
3.4.b.2. Variables cuantitativas .....	75
3.5. Análisis estadístico .....	76
3.5.a. Análisis descriptivo de las variables independientes .....	76
3.5.b. Correlación entre las variables independientes y la variable dependiente: análisis multivariante .....	76
3.5.c. Criterios de aceptación de modelos .....	77
3.5.d. Análisis <i>Receiver Operating Characteristic</i> (Curvas ROC) .....	77
3.6. Paquete estadístico utilizado .....	78
3.7. Aspectos éticos .....	78
 <b>4. RESULTADOS .....</b>	 <b>79</b>
4.1. Población estudiada .....	80
4.1.1. Análisis descriptivo .....	80
4.2. Creación de nuevas variables .....	86
4.3. Análisis gráfico de los resultados .....	92
4.3.1. Análisis en 3 grupos (T0, T1, T2) .....	92
4.3.2. Análisis en 2 grupos (T'0, T'1) .....	94
4.4. Análisis de regresión logística .....	97
4.4.1. Análisis de regresión logística binomial .....	97
4.4.2. Análisis de regresión logística multinomial .....	98

4.5. Análisis de <i>receiver operating characteristic</i> (curvas ROC) .....	100
4.5.1. Curvas ROC para los valores de presión .....	100
<b>5. DISCUSIÓN .....</b>	<b>103</b>
5.1. Interés del tema .....	104
5.2. Análisis del método de trabajo .....	105
5.2.a. Análisis de las variables analizadas .....	105
5.2.a.1. Variable dependiente .....	105
5.2.a.2. Variables independientes .....	106
5.2.b. Metodología <i>bootstrapping</i> .....	107
5.3. Análisis de los resultados .....	109
5.3.a. Análisis descriptivo .....	109
5.3.b. Determinación de las variables .....	112
5.3.c. Interpretación del análisis de regresión .....	113
<b>6. CONCLUSIONES .....</b>	<b>119</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>121</b>
Anexo I. Escala de estadificación GOLD para la clasificación de EPOC .....	122
Anexo II. Clasificación TNM .....	122
Anexo III. Criterios de inoperabilidad e irresecabilidad .....	124
<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>128</b>
<b>ÍNDICE DE ABREVIATURAS .....</b>	<b>151</b>
<b>ÍNDICE DE IMÁGENES .....</b>	<b>154</b>



# INTRODUCCIÓN

## 1.1.- IMPORTANCIA EPIDEMIOLÓGICA DEL CÁNCER DE PULMÓN

El cáncer de pulmón o carcinoma broncogénico (CP), es un tumor maligno que se produce por crecimiento desordenado de células epiteliales en base a alteraciones del genoma celular. De esta manera, se forman nódulos o masas que afectan a las zonas próximas, y que tienen capacidad de metastatizar a ganglios regionales y a distancia. El cáncer de pulmón se divide habitualmente en dos variedades muy diferentes en cuanto a tratamiento se refiere. Una de ellas es el carcinoma microcítico (CPM), y otra el carcinoma no microcítico (CPNM). El CPM se diferencia principalmente del CPNM por su rápido crecimiento, y el precoz desarrollo de metástasis a distancia.

Sin embargo, la incidencia de CPM ha disminuido de forma importante en los últimos años. Así, en Estados Unidos (EEUU) ha pasado de representar un 17% de los cánceres de pulmón en 1986, a un 13% en 2002. Pero resulta significativo el hecho de que a pesar de esta disminución, el porcentaje ha aumentado en las mujeres, que han pasado de ser un 28% en 1973 a un 50% en 2002<sup>(91;91)</sup>.

Los datos epidemiológicos que presentamos a continuación nos dan una idea global de la importancia actual del CP. Es el cáncer de mayor incidencia mundial, considerando ambos sexos, con 1.35 millones de personas diagnosticadas cada año, situándose con ello por delante del cáncer de mama y del cáncer colorrectal. Así mismo, es la principal causa de muerte por cáncer a nivel mundial, siendo responsable de aproximadamente 1.2 millones de muertes al año<sup>(170)</sup>. A este respecto debemos destacar que la suma del cáncer colorrectal, de mama y de próstata causan por el contrario “tan sólo” 1.24 muertes al año.

De todo ello debemos deducir que tanto la frecuencia relativa como la absoluta del CP han aumentado de forma dramática. Además, se ha visto que casi la mitad de los casos aparecen en países en vías de desarrollo, lo que ha marcado una gran diferencia en el curso de los años, dado que hasta los años 80 hasta el 69% de los casos aparecían en los países desarrollados<sup>(171)</sup>.

El CP continúa siendo una enfermedad letal, sin haberse apreciado una gran mejoría en los datos referidos a la supervivencia a lo largo del último siglo. Sirva como ejemplo el hecho de que la tasa de muerte ajustada por edad era similar en el cáncer de pulmón y el de páncreas para hombres antes de 1930 y para mujeres antes de 1960<sup>(107)</sup>; pero 20 años más tarde el cáncer de pulmón se convirtió en la principal causa de muerte en ambos sexos. Actualmente, las muertes en varones debidas a CP han comenzado a descender, mientras que en las mujeres están aumentando en algunos países, hasta el punto que en estos momentos la mitad de las muertes producidas por CP tienen lugar en mujeres<sup>(106)</sup>.

En EEUU en 2008 se diagnosticaron más de 215,000 nuevos casos de CP, y se produjeron casi 162,000 muertes por cáncer de pulmón<sup>(148)</sup>.

En la Unión Europea, en 2004 era el cáncer de mayor incidencia, con 381500 casos nuevos al año, que representa el 13.3% de todos los cánceres (desbancando así al cáncer colorrectal, que hasta hace no mucho era el más frecuente), así como el de mayor mortalidad, causando 341 800 muertes al año (29% de todas las muertes por cáncer)<sup>(178)</sup>. En el año 2006 algunas de estas cifras han cambiado: es la tercera causa de cáncer, por detrás del de mama y colorrectal, pero su incidencia se mantiene con 386300 casos que representa el 12.1%, cifras semejantes a las del 2004, a pesar de bajar en el ranking; sin embargo continúa siendo la causa más frecuente de muerte por cáncer, con 334800 muertes<sup>(77)</sup>.

En Europa tiene mucha mayor incidencia en hombres que en mujeres, siendo en hombres responsable del 27.3% de todas las muertes por cáncer en varones<sup>(33)</sup>. Hoy en día se estima que el pico de incidencia del CP ya ha sido superado en EEUU, el Norte y Oeste de la Unión Europea (UE), mientras que se cree que continuará incrementándose en el Sur y en el Este de la UE.

En España el cáncer de pulmón en varones tiene una incidencia estimada de 42.4 a 61.8 por 100,000 habitantes y de entre 1.5 a 8.6 por 100,000 habitantes para las mujeres<sup>(195)</sup>, y debemos añadir que se prevee un incremento anual del 3% en el número de casos, ya no sólo en España sino en toda Europa durante los próximos años<sup>(178)</sup>. Además, provocó 17194 muertes en varones y 2791 en mujeres en el año 2007<sup>(103)</sup><sup>(10)</sup>.

Sin embargo, en España, en cuanto a incidencia se refiere continua siendo más frecuente el cáncer colorrectal como lo era en Europa hasta hace pocos años<sup>(103)</sup>.

En Castilla y León, las cifras de mortalidad secundaria a cáncer de pulmón son similares al resto de España, aumentando en los últimos años. Según un estudio de la Sociedad Castellano-Leonesa y Cántabra de Patología Respiratoria (SOCALPAR)<sup>(100)</sup>, en 2007 se diagnosticaron 1295 casos en la región, que equivale a una incidencia estandarizada de 21.35 casos por 100,000 habitantes, de los cuales el 83.6% eran varones (frente al 90.64% de 1997), con una proporción varón/mujer de 6.8/1<sup>(100)</sup>. Fue León la provincia que mostró una mayor tasa de incidencia en varones (116.9 casos por 100,000 habitantes), y Cantabria en mujeres (19.14 5.93 casos por 100,000 habitantes). Debemos señalar que en el mismo trabajo realizado 10 años antes, la provincia con mayor incidencia en varones era Zamora con 48.71 por 100,000 habitantes, con lo cual apreciamos que en 10 años que ha aumentado la cifra a más del doble; sin embargo, también destaca de forma especial el mismo dato referido a las mujeres en este caso, ya que la mayor incidencia era de 5.93, por lo que esta cifra casi se ha multiplicado por cuatro<sup>(10;12)</sup>.

Con todo ello podemos concluir que en nuestra región parece que aún no hemos llegado al pico máximo de incidencia del cáncer de pulmón, como sucede en el Norte de Europa, aunque sí es cierto que al igual que en estas regiones, la incidencia en mujeres está aumentando de forma considerable.

## **1.2.- EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA**

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un cuadro patológico caracterizado por una limitación del flujo de aire que no es totalmente reversible y se asocia a una reacción inflamatoria anómala, debida principalmente al humo del tabaco. La obstrucción al flujo aéreo se define por el hallazgo en la espirometría de una relación entre el volumen espiratorio forzado en el primer segundo y la capacidad vital forzada (FEV1/FVC) tras broncodilatación por debajo de 0.7.

Como todos sabemos, la gravedad se establece por el valor de FEV1 postbroncodilatador, si bien es cierto que puede relacionarse con otros factores, tales como la existencia de síntomas, la insuficiencia respiratoria, afectación sistémica y la comorbilidad asociada. Comprende dos entidades nosológicas diferentes, el enfisema y la bronquitis crónica. El enfisema se caracteriza por destrucción y ensanchamiento de los alvéolos pulmonares, mientras que la bronquitis crónica se define clínicamente por tos crónica productiva y afectación de las vías respiratorias terminales.

Tal y como ya hemos señalado, la principal causa de EPOC es el tabaco<sup>(227)</sup>, si bien también pueden influir otros factores como exposición laboral a ciertas sustancias, combustión de biomasa en ambientes cerrados<sup>(174)</sup>, contaminación atmosférica, y cada vez más el tabaquismo pasivo<sup>(133)</sup>.

Parece posible que existan factores genéticos, aún desconocidos, que logren explicar porqué sólo el 25% de los fumadores desarrolla una EPOC, a pesar de que el único conocido es el déficit de alfa-1-antitripsina, un inhibidor de la proteasa sérica cuya disminución provoca enfisema pulmonar, justificando con ello únicamente el 1% de los casos<sup>(7;78)</sup>.

La EPOC es un problema sanitario de primera magnitud debido a su elevada prevalencia y a que representa una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en los países industrializados, generando con ello un alto coste económico.

Se sabe que en 1997 en los Estados Unidos fue la cuarta causa de muerte tras las enfermedades cardiovasculares, los tumores y la patología cerebrovascular. Además, se prevee que en el año 2020 será la tercera causa de mortalidad, siguiendo la misma tendencia al alza que el cáncer de pulmón<sup>(133)</sup>.

También en España, la EPOC es una de las enfermedades más prevalentes. Según los datos del estudio IBERPOC<sup>(205)</sup> su prevalencia en nuestro país es del 9.1% en los individuos con edades comprendidas entre 40 y 70 años, siendo aún mayor en aquellos con edades más avanzadas de la vida, con una relación varón/mujer de 4:1. Pero como ya hemos señalado anteriormente, en los últimos años se ha producido un aumento del consumo de cigarrillos en mujeres jóvenes, algo que claramente puede



influir en un futuro en los datos de morbilidad de esta enfermedad<sup>(78)</sup>. Por otra parte, en España se trata de una enfermedad infradiagnosticada, ya que sólo el 22% de los pacientes identificados en el estudio IBERPOC habían sido diagnosticados previamente<sup>(205)</sup>.

En nuestro país, la EPOC genera una elevada morbilidad y mortalidad, con cifras que van en aumento debido al aumento del hábito tabáquico. De esta manera, en la actualidad, es causante del 10-15% del total de visitas a Atención Primaria, y del 30-35% de las consultas externas de Neumología, y es responsable del 7-8% de los ingresos hospitalarios.

La EPOC fue la causante en España de 855,477 ingresos hospitalarios durante el año 2008, de los cuales 604,531 fueron varones (70.66%)<sup>(195)</sup>. Así mismo, fue responsable de 7141 muertes, de las cuales 5589 correspondieron a varones<sup>(195)</sup>. Sin embargo, según un modelo basado en las tasas de fumadores que pretende determinar la verdadera prevalencia de la EPOC<sup>(209)</sup>, en España habría 1.5 millones de personas afectas con EPOC.

Debemos señalar que según diferentes previsiones estas cifras continuarán aumentando debido al continuo incremento del consumo de tabaco, principalmente entre las mujeres y los adolescentes y jóvenes<sup>(133)</sup>.

Todo ello se traduce en unos elevados costes económicos, tanto directos como indirectos, que convierten la EPOC en una carga muy importante para el sistema sanitario (aproximadamente un 2.5% del presupuesto de Sanidad y 0.2% del Producto Interior Bruto (PIB)).

## **1.3.- FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL CÁNCER DE PULMÓN.**

### ***1.3.1. Tabaco, EPOC y cáncer de pulmón.***

Fumar cigarrillos altera tanto la estructura como la función de las vías aéreas centrales y periféricas, alvéolos, capilares y el sistema inmune del pulmón.

Aproximadamente un 15% de los fumadores mayores de 45 años desarrollarán una EPOC según los criterios GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) ) y los de la Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD<sup>(20)</sup> (Anexo 1). Sin embargo, este porcentaje se eleva hasta el 50% en los fumadores más ancianos<sup>(130)</sup>. Además, también existen diferencias por sexo, ya que la prevalencia de EPOC es menor en las mujeres que en los hombres, aún habiendo comenzado a fumar a una misma edad y mismo número de paquetes año, lo cual sugiere una menor susceptibilidad para el desarrollo de obstrucción al flujo aéreo en las mujeres<sup>(217)</sup>.

El primer trabajo científico publicado que relacionaba el tabaquismo con una tasa de mortalidad aumentada, apareció en 1938<sup>(173)</sup>. Sin embargo, no fue hasta 1950, cuando Doll y Hill demostraron la asociación entre el tabaquismo y el cáncer de pulmón<sup>(72;73)</sup>; ello fue confirmado poco después por Wynder y Graham<sup>(182;246)</sup>.

Desde entonces, múltiples han sido los estudios publicados relacionando tabaco y cáncer de pulmón, tanto prospectivos como retrospectivos<sup>(220)</sup>. En el análisis de todos ellos se han establecido criterios como la consistencia, fuerza, especificidad, coherencia y relación temporal. Basándose en estos criterios, la Surgeon General of the United States concluyó ya en 1964 “el consumo de cigarrillos es la principal causa de cáncer de pulmón”<sup>(203)</sup>.

Pero hasta hace poco, la evidencia que unía el consumo de cigarrillos y el cáncer de pulmón era indirecta, pero una relación causa-efecto clara se demostró cuando se observó que un metabolito del tabaco, el benzo-a-pireno daña directamente un loci del

gen supresor p-53, que se encuentra alterado en un 60% de los casos de tumores primarios de pulmón<sup>(194)</sup>.

A finales de los años setenta, Cohen et al<sup>(59;60)</sup>, comprobaron que el CP y la EPOC son más frecuentes en los familiares de primer grado de las personas que padecen estas enfermedades, sean esos familiares fumadores o no. Ésto les llevó a sugerir que la EPOC y CP comparten un mismo factor patogénico, y por ello el desarrollo de la EPOC sería un factor predictivo del desarrollo del CP, independientemente de los efectos causados por los cigarrillos.

Pero no está claro porqué ciertos fumadores de cigarrillos desarrollan una alteración pulmonar significativa mientras que otros no lo hacen. Se ha demostrado una relación entre el déficit de alfa-1-antitripsina y de elastasa neutrofílica con el desarrollo de EPOC (a edades más tempranas de lo habitual) y cáncer de pulmón, ya que de ello se deriva un desequilibrio entre la actividad proteolítica y antiproteolítica del pulmón<sup>(2;248)</sup>, que explica de manera más específica los resultados hallados por Cohen et al<sup>(59;60)</sup>. Así mismo, también se han encontrado nuevos factores relacionados con el aumento de riesgo para desarrollar EPOC, tal es el caso polimorfismos genéticos en TGF-beta1<sup>(221)</sup>.

La función pulmonar ha sido objeto de numerosos estudios que intentan mostrar el papel de ésta como factor pronóstico independiente para desarrollar un CP, controlando variables como edad y consumo de tabaco. Ya en 1986, Skillrud et al<sup>(202)</sup>, publicaron el resultado del seguimiento durante 10 años, de un grupo de casos y controles, emparejados por edad, sexo, trabajo y consumo de tabaco. Se consideraron controles los pacientes que tenían un FEV<sub>1</sub>% igual o mayor al 85%, y casos, aquéllos con un FEV<sub>1</sub>% que no superó el 70% del previsto. Un 8.8% de los casos frente a un 2.1% de los controles desarrollaron el CP y la supervivencia estimada a los 10 años de los casos fue significativamente menor que la de los controles (74% frente al 91.1%, p=0.001).

Poco después, se publicó un estudio del Johns Hopkins Lung<sup>(216)</sup> donde se definía la población con el riesgo más alto de desarrollar CP: fumadores que además tenían una alteración obstructiva crónica respiratoria.

Unos años después se conoció el resultado de un estudio prospectivo que se llevó a cabo en Copenhague<sup>(118)</sup>, en el que se incluyeron de forma aleatoria casi 14,000 personas. El grupo fue seguido durante 10 años. Sólo el 0.2% de los tumores se diagnosticaron en personas no fumadoras. La prevalencia del CP aumentaba al crecer la alteración ventilatoria y la presencia de hipersecreción mucosa. La 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. Nomura et al<sup>(160)</sup> poco después, corroboraron la relación inversa y significativa entre el valor del FEV1% y el desarrollo de CP, ajustando el riesgo relativo por edad y hábito tabáquico. Para el grupo de 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% ( $FEV1\% \geq 103\%$ ).

La American Thoracic Society<sup>(16)</sup> publicó el riesgo atribuible de CP según la intensidad del hábito tabáquico. Un fumador de más de 40 cigarrillos diarios tiene doble riesgo de desarrollar CP que un fumador de 20 cigarrillos o menos. Más recientemente, se han publicado estudios relacionando la exposición al humo del tabaco y el cáncer de pulmón, siendo este hecho patente en subpoblaciones como los niños, cuyo riesgo de desarrollar un CP en la edad adulta se ve incrementado si durante la niñez han sido frecuentemente expuestos al humo del tabaco<sup>(230)</sup>.

Múltiples estudios epidemiológicos han demostrado que existe una relación entre fumar cigarrillos y desarrollar cáncer en localizaciones diferentes al pulmón, tales como cavidad oral, laringe, esófago, estómago, páncreas, vejiga, riñón y leucemia mieloide aguda, entre otras<sup>(32)</sup>. Todas ellas tienen una incidencia menor que el pulmonar, pero una vez que se ha desarrollado la primera neoplasia se incrementa el riesgo de padecer un segundo tumor primario también relacionado con el tabaco<sup>(56)</sup>.

Cabe resaltar que la tendencia actual en la sociedad es al consumo del denominado “tabaco light”. A este respecto, debemos señalar que el efecto del tabaco fumado en pipa y los cigarrillos tradicionales como causantes del cáncer de pulmón es similar al de los “cigarrillos light”<sup>(199)</sup>.

Pero por desgracia, el tabaco también produce efectos sobre el sistema cardiovascular. Varios estudios prospectivos han descubierto que los fumadores tienen entre dos y cuatro veces más enfermedad isquémica coronaria que la población no fumadora, lo que aumenta el riesgo de sufrir uno o más infartos agudos de miocardio (IAM) y de morir por muerte súbita<sup>(215;228)</sup>. Sin embargo, debemos señalar que se ha comprobado que el riesgo cardiovascular disminuye hasta valores propios de población no fumadora tras 10 años de abandono del hábito tabáquico, incluso habiendo antecedente personal de IAM<sup>(56)</sup>.

Desde un punto de vista quirúrgico, la asociación existente entre tabaco, EPOC y enfermedad cardiovascular aumenta el riesgo de cualquier procedimiento<sup>(39;71)</sup> en cuanto al desarrollo de neumonías, mortalidad intrahospitalaria e ingreso en unidades de cuidados intensivos<sup>(70)</sup>. Diferentes estudios han tenido por finalidad determinar si el origen de las complicaciones procedía del hábito de fumar o de la presencia de alteraciones obstructivas del pulmón.

Poe et al<sup>(180)</sup>, en un estudio prospectivo realizado con pacientes de cirugía general, encontraron que el riesgo de tener complicaciones postoperatorias aumentaba principalmente con la presencia de alteraciones en las pruebas de función respiratoria (PFR). La incidencia de complicaciones era del 1.6% en los no fumadores con PFR normales, mientras que alcanzaba 4.7% en los fumadores con PRF normales. Además, en pacientes en los que existía una alteración de las vías aéreas, el porcentaje de complicaciones se incrementaba hasta el 16.5%, y si era fumador llegaba a haber complicaciones hasta en el 22% de los pacientes.

De todo lo expuesto se deduce la importancia de llevar un correcto seguimiento de los pacientes fumadores (principalmente aquellos que tienen la función pulmonar ya alterada), debido a la gran morbilidad asociada al hábito tabáquico.

### ***1.3.2. Disminución y abandono del hábito tabáquico***

Si comparamos el grupo de exfumadores con el de fumadores, el abandono del hábito tabáquico disminuye el riesgo de cáncer de pulmón<sup>(194;220)</sup>.

Se estima que el riesgo se reduce entre un 20-90% dependiendo de la duración de la abstinencia, de manera que disminuye el riesgo según aumenta el tiempo de abstinencia<sup>(220)</sup>. Sin embargo, hay un aparente aumento del riesgo durante los primeros años tras el cese del tabaquismo. Y, la disminución del riesgo es más evidente tras 5 años de abstinencia<sup>(158)</sup>.

Hay algunos estudios de caso-control, que demuestran que los exfumadores de más de 15 años, tienen una disminución del 80-90% de riesgo de cáncer de pulmón, comparándolos a los que continúan fumando<sup>(158;175;220)</sup>. Pero debemos señalar, que el riesgo de cáncer de pulmón continúa siendo mayor que en personas que nunca han fumado, incluso tras periodos muy prolongados de abstinencia. Se ha estimado que los exfumadores continúan teniendo un riesgo de desarrollar CP un 10-80% mayor que en no fumadores<sup>(158)</sup>.

Por otra parte, en personas incapaces de dejar de fumar, disminuir el número de cigarrillos parece tener algún efecto en el riesgo de CP. Un estudio observacional danés que incluye 19,714 pacientes, en seguimiento durante 18 años, demostró que grandes fumadores (de 15 o más cigarrillos al día) que disminuyeron al 50% el número de cigarrillos al día, disminuyeron el riesgo de CP en un 27% (IC(95%) 2-46%)<sup>(88)</sup>.

Con ello debemos concluir que, por supuesto, debemos animar a nuestros pacientes a dejar de fumar, pero cuando ello no es posible, al menos debemos convencerles de disminuir el número de cigarrillos consumidos.

### ***1.3.3. Tabaquismo pasivo***

Una mención especial merece el tabaquismo pasivo, que en un principio no se tenía en cuenta como factor de riesgo. Sin embargo, la exposición al tabaco del fumador pasivo, es mucho menor que aquella del fumador activo. Pero por otro lado, la exposición al humo del tabaco comienza de forma mucho más temprana en la vida, y por tanto la duración de la exposición al carcinógeno dura mucho más tiempo.

Diferentes estudios muestran que los individuos expuestos a altos niveles de humo de tabaco tienen un riesgo mayor de CP que los no expuestos<sup>(79;95;105)</sup>.

También se ha visto que existe una relación entre la dosis e intensidad de la exposición y el riesgo relativo de CP. Así, en un estudio se comprobó que las personas expuestas al humo de tabaco a más de 25 paquetes/año en la infancia o en la adolescencia, doblaban el riesgo de cáncer respecto de los no fumadores; mientras los expuestos a menos de 25 paquetes/año tenían el mismo riesgo relativo<sup>(105)</sup>. En este estudio, se estimó que el 17% de los CP en no fumadores se atribuyen a la exposición a altos niveles de humo de tabaco. Sin embargo, en otro estudio europeo, se vió que existía una evidencia muy débil entre la dosis de exposición en el fumador pasivo y el desarrollo de CP<sup>(30)</sup>.

Otro análisis de 37 estudios, que reunía a 4600 pacientes, encontró un exceso de riesgo de CP del 24% en personas que convivían con un fumador. En él se describía una relación dosis de exposición-CP significativa según la duración e intensidad de la exposición<sup>(95)</sup>. Sin embargo, otros autores han descrito la baja disminución del riesgo absoluto que se obtendría en caso de eliminar la exposición al tabaco: de forma que era necesario que 1250 personas dejaran de fumar para evitar un caso de CP<sup>(62)</sup>.

Son también varios los estudios que hablan de las consecuencias de la exposición al tabaco durante la infancia. Así, en un trabajo reciente de Friguls et al<sup>(80)</sup> en 1611 niños, se ha visto que la exposición prenatal al humo del tabaco implica un mayor riesgo de hospitalización por infección respiratoria, principalmente en el segundo año de vida. Además, la exposición postnatal al tabaco se asocia con aparición de sibilancias

tardías y, además aumenta la probabilidad de diagnóstico de asma a los 4 años. En ambos tipos de exposición, los niños presentan más tos nocturna, más diagnóstico de asma y más episodios de resfriado al año que los niños no expuestos al tabaco.

El riesgo para el desarrollo de CP parece estar también influenciada por la genética. Un estudio encontró un aumento de polimorfismos en el gen de la glutatión-S-transferasa M1 entre 51 mujeres no fumadoras expuestas al humo del tabaco que desarrollaron CP<sup>(24)</sup>. Dicho gen parece que está involucrado en la detoxificación de los carcinógenos del humo del tabaco, con lo que las mutaciones que reducen su actividad facilitan la carcinogénesis.

Boffeta publicó en 2006 que el tabaquismo pasivo produce un 1.6% de los cánceres de pulmón<sup>(29)</sup>. Un meta-análisis realizado por Hackshaw<sup>(95)</sup>, y una revisión sistemática de Whitrow<sup>(240)</sup> mostraron un riesgo relativo comprendido entre 1.14 y 5.20 en pacientes nunca fumadores pero que convivían con un fumador. Además, como ya hemos señalado, se ha comprobado que niños fumadores pasivos tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer de pulmón cuando son adultos (riesgo relativo de 3.6)<sup>(230)</sup>.

Un estudio reciente<sup>(80)</sup> ha relacionado la exposición prenatal y postnatal al tabaco y las consecuencias respiratorias en la infancia. Se ha visto que la exposición prenatal al tabaco implica mayor riesgo de hospitalización por infección respiratoria, durante los dos primeros años de vida. Por otra parte, la exposición posnatal al humo del tabaco se asocia a la aparición de sibilancias tardías y aumenta la probabilidad de diagnóstico de asma a los 4 años.

Por todo ello la sociedad debe concienciarse de los efectos perjudiciales del tabaco no sólo en ellos mismos, sino también en aquellos que les rodean, especialmente en los niños.



### ***1.3.4. Otros factores de riesgo***

Aunque los factores más frecuentemente relacionados con el CP son los descritos en el apartado anterior, existen otros factores que se han relacionado con el mismo, bien como favorecedores para su desarrollo, o como protectores. Algunos de estos factores son los siguientes.

#### **1.3.4.a. Inhalación de otras sustancias**

Todo lo referido hasta ahora hace referencia al consumo de tabaco en su versión clásica de los cigarrillos. Sin embargo, en nuestra sociedad existen consumidores de tabaco y otras drogas. Así, los consumidores de puros tienen un riesgo elevado de CP respecto de la población general, pero el riesgo parece menor que en el caso de consumo de cigarrillos<sup>(31;232)</sup>. En cuanto a la inhalación del tabaco en pipa, implica un riesgo de CP similar al de los puros, y también menor que el consumo de cigarrillos<sup>(98)</sup>.

Una parte cada vez mayor de la población, principalmente los más jóvenes, mantienen un consumo habitual de marihuana. En este caso el riesgo de CP está en relación directa con la cantidad de droga y la duración del consumo, y los adulterantes mezclados con la misma. En un estudio de casos-contróles<sup>(14)</sup> se comprobó que el riesgo de CP aumentaba en un 8% por cada año de consumo de marihuana, tras ajustarlo al consumo de cigarrillos.

#### **1.3.4.b. Alcohol**

Molina et al<sup>(148)</sup> revisaron en 2008 7 estudios prospectivos que incluían 3137 casos de CP. En su trabajo se vió que el riesgo de CP es levemente superior en pacientes consumidores habituales de alcohol (al menos de 30 g al día) que en aquellos que se abstendían del alcohol. Ello puede probablemente deberse al hecho de que el consumo tanto de alcohol como de tabaco tradicionalmente se ha relacionado con situaciones de convivencia social, con lo cual en esos pacientes se aprecia un incremento de ambos hábitos.

#### 1.3.4.c. Contaminación ambiental

Parece que la exposición continuada a la contaminación ambiental pudiera relacionarse a la producción de CP, principalmente en los casos en que se asocia al consumo de tabaco. Así, las emisiones ricas en compuestos hidrocarbonatos aromáticos policíclicos, mediante estrés oxidativo, inflamación, alteración de la coagulación y del sistema nervioso autónomo<sup>(231)</sup>.

#### 1.3.4.d. Carcinógenos ocupacionales

Numerosos carcinógenos ambientales incrementan el riesgo de CP. De ellos los más conocidos son el asbesto y el radón, si bien también se incluyen en este grupo otros como el arsénico, éter, cromo, formaldehído, radiación ionizante, níquel, compuestos hidrocarbonatos aromáticos, polvo de metales pesados...<sup>(63;208;245)</sup>. Y muchos de estos carcinógenos actúan de forma sinérgica con el tabaco a la hora de incrementar el riesgo de CP.

De todas estas sustancias, la que sin duda ha sido más estudiada y conocida, debido entre otros aspectos a su alta prevalencia de exposición, es el asbesto. Se sabe que la exposición al asbesto per se, conlleva un aumento del riesgo relativo de 6 (el tabaco sin exposición asociada a asbesto presenta RR 11). Pero cuando la exposición a asbesto está asociada a consumo de tabaco, el riesgo relativo de CP aumenta de forma considerable, hasta 59, es decir que una persona expuesta a asbesto y fumadora tiene 59 veces más probabilidades de desarrollar CP que en ausencia de ambos factores<sup>(96)</sup>.

#### 1.3.4.e. Carga genética

El papel de los factores hereditarios es menos conocido en el caso del CP que en otros tipos de tumores.

Algunos estudios establecen un mayor riesgo de CP en familiares de primer grado de pacientes con CP<sup>(123;136)</sup>. En esos estudios, el exceso de riesgo persiste tras el ajuste por edad, género y hábito tabáquico. Un metanálisis de 28 estudios de caso-

control y 17 de cohortes<sup>(136)</sup> demostraba un aumento de riesgo de CP cuando un familiar de primer grado estaba enfermo de CP, con un RR de 1.8. El riesgo era mayor en familiares de pacientes diagnosticados de CP en edades tempranas y en aquellos con más de un familiar afectado.

Se ha comprobado que más de un tercio de los adenocarcinomas de pulmón que se producen en fumadores presentan mutaciones en el oncogen KRAS (cromosoma 12) o NRAS (cromosoma 1), siendo más frecuente la mutación KRAS, que tiene lugar en el 90% de los adenocarcinomas<sup>(239)</sup>, y está relacionada con las sustancias carcinógenas del tabaco.

En cuanto a los no fumadores, se ha visto una mutación en el gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), que produce con mayor frecuencia el subtipo bronquioloalveolar<sup>(168;197)</sup>.

Otros genes como LKB1, BRG1... también se han relacionado con el CP, sin embargo, al igual que en el caso de PTEN y otros, su implicación aún no está claramente determinada. Suponemos que diferentes estudios en los próximos años investigarán una implicación genética clara, que determine el riesgo de desarrollar CP.

## **1.4.- PAPEL DE LA CIRUGÍA EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PULMÓN**

Para establecer el tratamiento más adecuado del CP, resultan cruciales dos aspectos: la extensión (estadiaje) y la histología. Según la histología, el CP se divide principalmente en dos grupos: célula pequeña (SCLC), y no célula pequeña (NSCLC), que son de gran importancia a la hora de determinar el manejo terapéutico, el estadiaje y pronóstico (Anexo 2).

### ***1.4.1. Estadíaje del CP***

En agosto de 2009 se aprobó la séptima edición del sistema TNM para el CP, por la International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC). Esta nueva clasificación, presenta algunas modificaciones interesantes respecto de la previa, que venía empleándose desde 2002.

De esta manera, entre los cambios en el componente T encontramos, en T1, una subclasificación en T1a, cuando el tumor mide 2 cm o menos, y T1b cuando mide entre 2 y 3, incluyendo 3 cm. T2 también se subclasifica como T2a cuando mide más de 3 pero 5 cm o menos, y T2b cuando mide 7 o menos de 7 cm. Los tumores de más de 7 cm se reclasifican como T3.

En algunos casos la reclasificación, realmente infraclasifica, respecto a situaciones anteriores, este es el caso de los tumores clasificados anteriormente como T4, por tener nódulos satélites en el mismo lóbulo, se reclasifican como T3. De la misma manera, los tumores con nódulos satélites en el mismo hemitórax, pero diferente lóbulo, que anteriormente se etiquetaban como M1, en esta clasificación quedan incluidos dentro de T4.

Por el contrario, en otras ocasiones, se ha “supraclasificado”, como es el caso de los tumores con derrame pleural asociado que anteriormente pertenecían al grupo T4, y en esta clasificación se consideran M1a.

En el componente N no encontramos cambios respecto de la clasificación anterior. Pero el componente M, se ha subclasificado como M1a los casos con nódulo/s tumoral/es separado/s en un lóbulo contralateral y/o los tumores con nódulos pleurales o derrame pleural (o pericárdico) maligno. Pertenecerán al grupo M1b los casos con metástasis distantes.

### ***1.4.2. Influencia del estadiaje en el manejo terapéutico del CPNM***

Según ha sido publicado recientemente, estas modificaciones llevadas a cabo en esta nueva edición de la clasificación del CP se basaron en diferencias de supervivencia, se sometieron a un intenso proceso de validación tanto interna como externa<sup>(92)</sup> y motivaron cambios en las posiciones relativas de los diferentes subgrupos de TNM dentro de los estadios<sup>(89)</sup>. Así, los tumores T2bN0M0 pasan del estadio IB al IIA; los T2aN1M0, del estadio IIB al IIA, y los T4N0-N1M0, del estadio IIIB al IIIA. En comparación con la sexta edición de la clasificación, los cambios en los componentes T y M y en los estadios de la séptima edición ofrecen una mejor discriminación pronóstica<sup>(198)</sup>. Aunque con las limitaciones propias de las diferencias de su historia natural, la clasificación TNM, estudiada en 520 casos de la base de datos de la IASLC, también es aplicable a los tumores carcinoides y su uso se recomendará por primera vez para estos tumores en la séptima edición de la clasificación<sup>(218)</sup>.

En base a esta clasificación TNM, se establecen unas bases para el tratamiento de los tumores pulmonares. Los pacientes con estadio I o II recibirán tratamiento quirúrgico como primera elección. En estos grupos de pacientes, la quimioterapia postoperatoria ha demostrado aumentar la supervivencia en pacientes con estadio II, y podría jugar también un papel importante en pacientes con estadio IB<sup>(93;129;206)</sup>.

Los pacientes con estadio I o II que no son candidatos al tratamiento quirúrgico, o que rechazan la cirugía, pueden ser candidatos al tratamiento con radioterapia. En estos casos, la radioterapia puede aplicarse según las pautas convencionales, o como radiocirugía estereotáctica, o bien en forma de ablación por radiofrecuencia<sup>(191;192)</sup>. Así mismo, la terapia fotodinámica puede resultar útil como tratamiento de elección en pacientes seleccionados que tengan lesiones superficiales de la vía aérea<sup>(196)</sup>.

Por otra parte, en pacientes con estadio III comprobado anatomopatológicamente, de forma previa al tratamiento quirúrgico, es preferible realizar un tratamiento de quimio-radioterapia combinado<sup>(10;11;150;185;186)</sup>. Hay numerosos estudios publicados y otros en vías de realización, investigando el papel de la cirugía de rescate en estos pacientes.

Además, la cirugía debe también ser el tratamiento inicial en pacientes seleccionados con tumores T3 o T4, sin enfermedad mediastínica asociada<sup>(151;167;181;196)</sup>.

De ello se deduce, que el análisis del mediastino resulta de crucial importancia para determinar el estadiaje del tumor, y así determinar la cirugía como tratamiento de primera elección en estos pacientes. Por el contrario, los pacientes con aumento de tamaño de los ganglios mediastínicos en pruebas de imagen, como TAC, o ganglios metabólicamente activos en PET, deben ser sometidos a pruebas invasivas para descartar o confirmar la afectación de esos ganglios anatomopatológicamente<sup>(201)</sup>. La importancia de ello radica en el hecho de que al estudiar estos pacientes, pasaríamos de un estadio I o II a estadio III, que debiera ser subsidiario de tratamiento sistémico neoadyuvante.

Aún así, hay ocasiones especiales, en que pacientes con estadio I o II preoperatorio, tienen realmente afectación mediastínica que es diagnosticada histológicamente en el examen de la pieza resecada, lo que reconvierte el estadio en IIIA. Estos pacientes se beneficiarán del tratamiento quimioterápico adyuvante (postoperatorio)<sup>(185)</sup>.

En cuanto a los pacientes en estadio IV, generalmente son tratados de forma sistémica, o en un número no desdeñable de casos, de forma paliativa, debido a la avanzado de su enfermedad<sup>(115;151;167;201;214)</sup>. En algunos pacientes seleccionados, podemos emplear terapias sistémicas o terapia molecular, que pueden aumentar la supervivencia sin sacrificar su calidad de vida<sup>(48;101)</sup>.

En general, el estadio IV es de afectación sistémica, y por lo tanto se beneficiará de un tratamiento sistémico, con lo que no se empleará la cirugía en su manejo. Sin embargo, según diferentes trabajos<sup>(140;213;214)</sup>, aquellos pacientes con estadio IV, con una única metástasis a distancia, pueden beneficiarse del tratamiento quirúrgico con resección de la metástasis, además de tratamiento quirúrgico del tumor primario y tratamiento sistémico adyuvante.

Además de estos tratamientos generales, que pretenden la curación del CPNM, en algunas ocasiones, los pacientes se beneficiarán de medidas locales con fines paliativos.

Este es el caso de pacientes con disnea secundaria a masas intrabronquiales, que ocluyen la vía aérea, con colapso pulmonar subyacente. La terapia aplicada en estos casos puede ser la resección parcial intraluminal de la masa mediante broncoscopia rígida o flexible, aplicando crioterapia o terapias láser. En otros casos habrá que valorar la colocación de stent u otras terapias locales<sup>(115)</sup>.

### ***1.4.3. Tratamiento quirúrgico del CPNM***

Como ya hemos señalado anteriormente, la cirugía es el tratamiento estándar en el manejo de los pacientes con estadio I y II. Aunque no se han llevado a cabo ensayos en los que se compare el tratamiento quirúrgico con el tratamiento sistémico, la escasa supervivencia de los pacientes no sometidos a cirugía ha mantenido la cirugía como terapia de elección, complementada en algunos casos por terapias adyuvantes, como explicábamos en páginas previas<sup>(28;83;134)</sup>.

Al igual que sucede en otros tipos de cirugías, la morbimortalidad asociada a las resecciones pulmonares es menor en aquellos hospitales con mayor volumen de pacientes sometidos a esta cirugía<sup>(28)</sup>. Es esto lo que hace rechazar la idea de crear servicios de Cirugía Torácica en todos los hospitales.

#### **1.4.3.a. Resección lobar versus resección sublobar**

Ya en 1939 Churchill y Belsey realizaron las primeras segmentectomías. La indicación era el tratamiento de bronquiectasias. Posteriormente se empleó también en el tratamiento de la tuberculosis localizada<sup>(177)</sup>. No ha sido hasta fechas recientes, cuando se ha planteado como tratamiento de patología pulmonar maligna.

En esa misma época, Graham y Singer (1933)<sup>(177)</sup> fueron los primeros en realizar una neumonectomía para el manejo del CP, y durante años, el tratamiento estándar

aconsejado para el CP era la neumonectomía<sup>(177)</sup>. Sin embargo, la alta mortalidad asociada al procedimiento (que llegaba a ser del 40%), llevó a plantear la lobectomía como tratamiento de referencia<sup>(58)</sup>. Así, entre 1950 y 1960, Cahan estandarizó la lobectomía con linfadenectomía asociada, y en determinados casos la neumonectomía, también con disección linfática, práctica que se continúa hasta nuestros días. Más adelante se planteó el empleo de resecciones con broncoplastias asociadas para evitar la realización de neumonectomía, de esta manera, en 1952 Allison realizó la primera broncoplastia en un carcinoma bronquial<sup>(177)</sup>.

En cuanto a la cantidad de parénquima resecado actualmente de forma estándar en las neoplasias de origen pulmonar, está aceptada la lobectomía como resección óptima en el CPNM, dado que con este tipo de resección se preserva la función pulmonar, y asocia una morbimortalidad aceptable<sup>(57;87)</sup>.

Algunos tumores presentan una localización intrapulmonar muy central (hiliar) haciendo difícil respetar el concepto de márgenes oncológicos libres de tumor si en la cirugía se practicara sólo una lobectomía. En estos casos puede ser necesaria la realización de una neumonectomía, siempre y cuando la función pulmonar del paciente lo permita<sup>(76)</sup>.

En el caso de pacientes con CPNM en estadio I y función pulmonar deteriorada que no tolerarán una lobectomía, pacientes con gran comorbilidad o pacientes de edad muy avanzada (si bien este es un criterio controvertido) algunos autores aconsejan realizar resecciones sublobares. A este respecto han sido numerosas las publicaciones realizadas.

Bilfinger et al<sup>(27)</sup> recomiendan las resecciones sublobares para pacientes con CPNM en estadio I, con tumores menores de 2 cm y pruebas de función respiratoria límites. Según este grupo, también podría valorarse en el caso de pacientes con una importante comorbilidad. En estos casos deberemos realizar la resección con márgenes quirúrgicos de al menos 2 cm.

Sin embargo, existen pocos estudios que comparen la eficacia de la resección sublobar frente a la resección tradicional. El único ensayo publicado, y que además



prueba una mayor evidencia es el del Lung Cancer Study Group<sup>(87)</sup>, que incluía 276 pacientes en estadio T1N0 (IA) aleatorizados para la realización de lobectomía o resección más limitada<sup>(87)</sup>. Demostraron un aumento significativo de recidivas locales en el grupo de resección sublobar, así como un aumento en la mortalidad de hasta el 30%, que resultó no ser significativo estadísticamente. Además, analizando la función pulmonar, en este trabajo no encontraron diferencias en la pérdida de función pulmonar entre las resecciones lobares y las sublobares, lo que llevó a muchos autores a afianzar la idea de la resección lobar como tratamiento quirúrgico gold standard del CP. Sin embargo, estudios posteriores<sup>(177)</sup> han contradicho esta idea, apoyado por el hecho de que en este trabajo más de un tercio de los pacientes no tenían pruebas funcionales de control 1 año tras la cirugía.

En contrapartida encontramos otro trabajo que pone en duda las conclusiones de este artículo. En un estudio retrospectivo, el grupo de la SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results database)<sup>(142)</sup>, determinó que la supervivencia asociada a la resección sublobar sí es menor que con resecciones mayores, pero en el grupo de pacientes menores de 74 años. Por el contrario, en el grupo de mayores de 74 no se encontraron diferencias en cuanto a la supervivencia con ambos tipos de resecciones. En posteriores análisis de estos datos, el grupo modificó ese límite de edad a 71 años.

Okada et al<sup>(164)</sup> en un estudio retrospectivo de 1272 pacientes, relacionaron la supervivencia en ambos tipos de resecciones con el tamaño tumoral. Concluyeron que no existían diferencias significativas en cuanto a la supervivencia con ambas técnicas quirúrgicas cuando el tumor medía menos de 3 cm.

En el trabajo publicado por El-Sherif<sup>(74)</sup> evaluaron 784 pacientes en estadio I (A y B) tratados con lobectomía (577) y segmentectomía (207). No encontraron diferencias estadísticamente significativas en el intervalo libre de enfermedad ni en la supervivencia total en los pacientes en estadio IA. Por otra parte, en el estadio IB, tanto el intervalo libre de enfermedad como la supervivencia global a 5 años fue menor. Sin embargo, los propios autores atribuyen esa disminución en la supervivencia a que los pacientes sometidos a resecciones sublobares presentaban una función pulmonar mucho peor que los pacientes tratados con lobectomía.

Otros estudios<sup>(112;122;177)</sup> prospectivos muestran supervivencias semejantes con ambos tipos de resecciones en pacientes con nódulos pulmonares de pequeño tamaño, tal como señalábamos antes. Además ese pronóstico favorable también se encuentra cuando el tumor es de naturaleza bronquioloalveolar.

Nakamura et al<sup>(153)</sup>, en 2005 publicaron un meta-análisis en el que valoraban la supervivencia asociada a resecciones lobares y sublobares. Concluyeron que no había diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia entre ambos grupos, si bien, se veía algo favorecido el grupo de lobectomía.

En cuanto a las recidivas<sup>(74;144;165;237)</sup>, hay muchos estudios que afirman que la resección sublobar atípica conlleva un mayor índice de recidiva.

Hasta ahora hemos comparado datos referidos a la resección lobar o sublobar típica, es decir, respetando las unidades anatómicas del pulmón en cuanto a vascularización y drenaje linfático se refiere, ya que al menos teóricamente de esta manera lograremos “aislar la enfermedad” tras su resección, sin dejar ningún posible conducto que contribuya a una posible diseminación. A este respecto la mayor complicación que encontramos entre ambas opciones es la dificultad técnica que conlleva una resección sublobar típica.

Es por ello que algunos autores han comparado también la resección lobar, frente a la resección sublobar atípica, o wedge. De esta manera, Kraev et al<sup>(113)</sup> compararon una serie de 215 lobectomías frente a 74 resecciones tipo wedge. En su trabajo cuando se comparaba de forma global la supervivencia en ambos grupos, era mejor en el grupo de lobectomía aunque el resultado no era estadísticamente significativo. Pero si encontraron diferencias significativas en la supervivencia en favor de la lobectomía en los tumores menores de 3 cm. Llegaron a la conclusión que la lobectomía era de elección en pacientes en estadio IA, en contra de lo que por lo expuesto hasta ahora, pudiéramos suponer.

En resumen, y como se deriva del metaanálisis realizado por Nakamura y cols en 2009<sup>(153)</sup>, las recomendaciones respecto a las resecciones sublobares son las siguientes:

1) En pacientes que toleren por sus pruebas funcionales la lobectomía, será éste el tratamiento quirúrgico de elección, con un grado de recomendación A. 2) En pacientes que no toleran la lobectomía, se efectuará una resección sublobar, con un pronóstico similar, lo que representa un grado de recomendación B. 3) Si está indicada una resección sublobar, la resección típica será mejor que la resección tipo wedge, con grado de recomendación B. 4) En tumores de 2 cm o menos, la segmentectomía y lobectomía tienen resultados semejantes (grado de recomendación B). 5) En cuanto a la edad, se reservará la resección sublobar implica supervivencia semejante en pacientes mayores de 71 años (grado de recomendación B). Y por último, 6) cuando se practican resecciones sublobares, el margen peritumoral que debe respetarse es de al menos 1 cm (grado de recomendación B).

#### 1.4.3.b. Influencia del abordaje en el tratamiento quirúrgico del CP

En los últimos meses son múltiples los trabajos publicados acerca del abordaje para realizar las resecciones pulmonares. Así, hay autores partidarios de la toracotomía posterolateral o lateral (en la mayoría de los casos), la minitoracotomía, en algunos casos videoasistida, y el abordaje videotoracoscópico VATS (video-assisted thoracic surgery).

En las series publicadas se hace la comparación frente a la toracotomía posterolateral o lateral, considerada en muchos trabajos el gold standard en ese sentido. De hecho, a nivel internacional se sabe<sup>(187)</sup> que más del 40% de los cirujanos torácicos emplean la toracotomía posterolateral para más del 50% de sus intervenciones, mientras que sólo un 30% la emplean para menos de 5% de sus cirugías.

En primer lugar evaluaremos el papel que juega actualmente la VATS en las resecciones pulmonares. Desde principios de los años 90, podemos encontrar publicaciones de Roviario en relación a esta técnica<sup>(190)</sup>.

La mayoría de los estudios publicados hasta el momento hacen referencia a la aplicación del abordaje toracoscópico a los estadios iniciales del CP<sup>(141)</sup>. De acuerdo a estos estudios, este tipo de abordaje comporta una reducción de la morbilidad quirúrgica, lo que incluye una disminución del dolor postoperatorio.

Según algunas publicaciones<sup>(176)</sup>, las resecciones pulmonares por VATS ayudan también a optimizar el tratamiento quimioterápico. Así, en la serie de Petersen de 100 pacientes, los pacientes con resección por VATS que precisaban tratamiento con quimioterapia, comenzaban dicho tratamiento postoperatorio de forma más temprana y precisaban menores dosis que aquellos intervenidos mediante toracotomía tradicional<sup>(176)</sup>.

En estudios multicéntricos prospectivos, como el Cancer and Leukemia Group B 39802<sup>(139)</sup>, que analizaba los resultados de la resección lobar tradicional a través de VATS, se vio que en estadios iniciales (I) el abordaje VATS tenía resultados semejantes en cuanto a supervivencia, intervalo libre de enfermedad y complicaciones postoperatorias con disminución de dolor postoperatorio, preservaba la función pulmonar y disminuía la respuesta inflamatoria sistémica en comparación a la toracotomía.

Posteriormente, Yamamoto et al<sup>(247)</sup> publicaron una serie de 325 pacientes sometidos a resecciones pulmonares mayores intervenidos por VATS, en diferentes estadios de la enfermedad. De ellos, 77 pacientes estaban en estadio II o III. La supervivencia que obtuvieron era similar a la esperada según los datos referidos a resecciones con abordaje tradicional.

Sin embargo, la definición de lobectomía por VATS es variable en función de los grupos.

En 2008, se publicó un trabajo multicéntrico<sup>(187)</sup> en el que se evaluaba la variabilidad en la práctica quirúrgica de las resecciones pulmonares por VATS, en concreto de la lobectomía. Se establecía como cirugía abierta aquella en la que se empleaba el separador costal, a diferencia de VATS, en que además de 2 o 3 trócares, se practicaba una toracotomía de asistencia, en la que no se introducía separador costal. De esta manera, Rocco establecía que no se hablaba de VATS estricto si se empleaba el separador costal.

El empleo más extendido de la VATS han sido las intervenciones con fines diagnósticos, como en el caso de la toma de biopsias y procedimientos terapéuticos menores, tales como la simpatectomía para el tratamiento de la hiperhidrosis y el tratamiento quirúrgico del neumotórax.

En referencia al abordaje videotorascópico, el grupo de CLGB 39802<sup>(139)</sup>, determinó VATS como el abordaje tradicional del hilio, con disección aislada de sus elementos a través de 2 o 3 puertos, asistidos por una toracotomía de unos 8 cm de longitud máxima sin colocación de separador costal.

En el caso de Yamamoto<sup>(247)</sup>, emplean un trócar, una incisión de 2-3 cm a través de la cual introducen 2 o más instrumentales simultáneamente, y una toracotomía accesoria de unos 3-5 cm, sin especificar si emplean separados costal o no.

Pero también hallamos trabajos, en los que se habla de contraindicaciones de VATS. Así, en revisiones posteriores<sup>(66;86;233)</sup> tras analizar los resultados asociados a VATS, este procedimiento no sería adecuado en los casos en que el paciente no tolere la ventilación unipulmonar, enfermedad ganglionar N2, y hoy por hoy sigue en discusión aunque cada vez con más excepciones en tumores mayores de 6 cm<sup>(86;109)</sup>.

De hecho, encontramos un estudio realizado por Bu et al<sup>(47)</sup> en el que se evalúa la eficacia y seguridad de las lobectomías por VATS en pacientes con tumores mayores de 5 cm. En este estudio comparan 34 pacientes intervenidos por VATS con 80 casos con abordaje mediante toracotomía. No existían diferencias entre ambos grupos en cuanto al tamaño del tumor, número de ganglios resecaados ni supervivencia.

En un primer momento se pensó que esta técnica favorecía los implantes tumorales en los trócares, y en la herida de extracción de la pieza. Sin embargo se ha visto que ésto se controla mediante el uso de bolsas y protectores de heridas. Por otra parte, y refiriéndonos a la técnica asociada a VATS, se ha visto un aumento de las bilobectomías en los casos de lobectomía superior derecha inicial, debido a lesiones durante la disección de la vena pulmonar superior<sup>(86)</sup>.

Por otra parte, también están descritas una serie de puntos a favor de esta técnica. En este sentido, recientemente se publicaba una serie<sup>(108)</sup> de 110 pacientes en los que se comparaba la tolerancia y efecto de la quimioterapia adyuvante. El grupo de pacientes intervenido mediante abordaje videotorascópico toleraban mejor la quimioterapia, con una mayor tasa de tratamiento completo (mayor número de ciclos de QT) y con mayores dosis de fármacos quimioterápicos.

En la revisión de Rocco de 1998<sup>(187)</sup>, llegaba a la conclusión de que las lobectomías VATS reducían el dolor postoperatorio y la estancia hospitalaria. Pero por otra parte, este tipo de cirugía era la empleada en menos de un 5% de los casos por más del 60% de cirujanos torácicos, si bien es cierto que algunos grupos específicos de cirujanos plantean este abordaje como el utilizado en más del 50% de las lobectomías<sup>(138)</sup>. Rocco et al<sup>(187)</sup> también sugería el hecho de que este abordaje mínimamente invasivo suponía un mayor coste económico y logístico, por lo que tenía menos repercusión en países emergentes y en desarrollo. Sin embargo, sí hemos de señalar que es una técnica que se está implementando cada vez en más servicios de Cirugía Torácica, aunque en pacientes que cumplen criterios estrictos en cuanto a la localización del tumor y diferentes aspectos macroscópicos que se ponen de manifiesto durante el acto quirúrgico.

En la revisión publicada en 2008 en Thoracic Surgery Clinics por Rocco<sup>(187)</sup> las cirugías que no siguen las pautas tradicionales en referencia a la toracotomía posterolateral, pero tampoco los patrones estandarizados de videotoracoscopia, principalmente la ausencia de separación costal, deben incluirse dentro de la cirugía mínimamente invasiva, que en muchos grupos se considera una técnica puente hacia la VATS, que debe ir sustituyendo progresivamente la toracotomía posterolateral. Este aspecto aún continúa estando en discusión.

Actualmente existen grupos de trabajo que están introduciendo técnicas robóticas para las resecciones pulmonares. Una de las series más largas publicadas hasta ahora es la de Cerfolio et al<sup>(53)</sup>, que comprende 168 pacientes sometidos a resecciones pulmonares de diferente tipo durante 14 meses. Así se realizaron lobectomías, segmentectomías regladas y resecciones atípicas mediante este tipo de abordaje. En cuanto a los resultados de la serie, el abordaje es seguro desde el punto de vista oncológico, atendiendo al número de ganglios resecaados, si bien aún no hay estudios de supervivencia por lo reciente de la técnica. La estancia media hospitalaria de la serie se acortó en 2 días, y el análisis de la calidad de vida de los pacientes tras la cirugía era superior al de los pacientes intervenidos por cirugía abierta.

Otra de las series publicadas es la de Veronesi et al<sup>(226)</sup>, con 54 pacientes y resultados similares a los publicados por Cerfolio, reduciendo la estancia también en 2

días. En ambas series, el tiempo de cirugía disminuyó casi en una hora desde los primeros casos incluidos a los últimos publicados. En esta serie el número de ganglios estirpados no sólo fue equivalente al de la técnica abierta, sino que incluso la linfadenectomía incluía más ganglios que en la técnica abierta.

La serie más larga publicada hasta este momento sobre cirugía robótica es la publicada en el estudio multicéntrico de Park et al<sup>(169)</sup>, que incluye a 325 pacientes intervenidos entre 2002 y 2010. En esta serie realizan un estudio de supervivencia en el que concluyen que los pacientes intervenido mediante esta técnica tienen una supervivencia equivalente a la de los pacientes con el mismo estadio de CPNM intervenidos mediante VATS o toracotomía. En este estudio la tasa de conversión a toracotomía es tan solo de un 8%. Sin embargo, en el caso de esta serie de pacientes no se acertaba la estancia hospitalaria, comparándola con otro tipo de técnicas.

Sin embargo, aún faltan estudios comparativos entre la técnica videotoracoscópica y la técnica robótica. Por otra parte, hemos de señalar que la técnica robótica implica unos costes muy elevados que multiplican el gasto sanitario derivado de la cirugía de cáncer de pulmón, por ello es posible que sea una técnica difícil de implementar en muchos escenarios.

## **1.5.- FISIOLÓGÍA DEL ESPACIO PLEURAL**

El espacio pleural es la entidad anatómica que separa el pulmón de la pared torácica, desempeñando un papel fundamental en la ventilación. La presión que existe en el espacio pleural es importante en la fisiología cardiopulmonar, porque es la presión que rodea el pulmón y corazón dentro de la cavidad torácica. Ello es así, porque el pulmón, corazón y la cavidad torácica son distensibles, y el volumen que adquiere cualquier objeto distensible va a depender de la diferencia de presión entre el interior y exterior de ese objeto. Por todo ello, la presión pleural juega un papel importante a la hora de determinar el volumen de esas 3 estructuras.

### ***1.5.1. Presión pleural***

Si abriéramos el tórax a la presión atmosférica, los pulmones se encogerían hasta colapsarse de forma completa debido a su elasticidad, mientras por el contrario, el tórax aumentaría mucho de tamaño.

Con el tórax abierto, el volumen de la cavidad torácica es aproximadamente el 55% de la capacidad vital, mientras el volumen pulmonar está por debajo de su volumen residual. Por el contrario, con el tórax cerrado y el paciente relajado, el sistema respiratorio está aproximadamente en un 35%, que representa su capacidad residual funcional (CRF)<sup>(91)</sup>.

De esta manera, en la CRF, las fuerzas opuestas de la pared torácica y el pulmón producen una presión negativa entre la pleura visceral y parietal, que es lo que conocemos como presión intrapleural. Esta presión rodea al pulmón y es la principal responsable del volumen pulmonar. La presión pleural representa el balance entre las fuerzas de tracción y contracción de la pared torácica y del pulmón<sup>(91)</sup>.

Además, cuando los volúmenes pulmonares son grandes, la velocidad del flujo espiratorio continúa aumentando con el esfuerzo, pero a volúmenes medianos o bajos la velocidad del flujo llega a un tope y no puede aumentar más, aunque se siga aumentando la presión intrapleural. Es decir, el flujo aéreo es independiente del esfuerzo. Todo ello es así debido a la compresión de las vías aéreas.

Así, antes de comenzar la inspiración la presión en las vías aéreas es 0 (no existe flujo). Como la presión intrapleural es -5 cmH<sub>2</sub>O, existe una presión de 5 cm de agua que mantiene abierta la vía aérea. Al comenzar la inspiración, las presiones intrapleural y alveolar descienden 2 cm de agua y empieza a haber flujo. Esta caída en la presión pleural hace que la presión a lo largo de la vía aérea sea -1 cmH<sub>2</sub>O, y existe una presión de 6 cmH<sub>2</sub>O que mantiene abiertas las vías aéreas. Al final de la inspiración el flujo vuelve a ser cero y hay una presión transmural de 8 cmH<sub>2</sub>O en la vía aérea.



Posteriormente, cuando comienza la espiración forzada las presiones intrapleurales y alveolar aumentan en 38 cmH<sub>2</sub>O. Como la presión desciende a lo largo de la vía aérea al iniciarse el flujo, ahora hay una presión de 11 cmH<sub>2</sub>O que tiende a cerrar la vía aérea. Así, la vía aérea se colapsa y la presión en la periferia que limita el flujo se convierte en presión fuera de la vía aérea o presión intrapleural. Es decir, la presión propulsora efectiva se convierte en presión alveolar menos presión intrapleural. A continuación presentamos una figura explicativa.

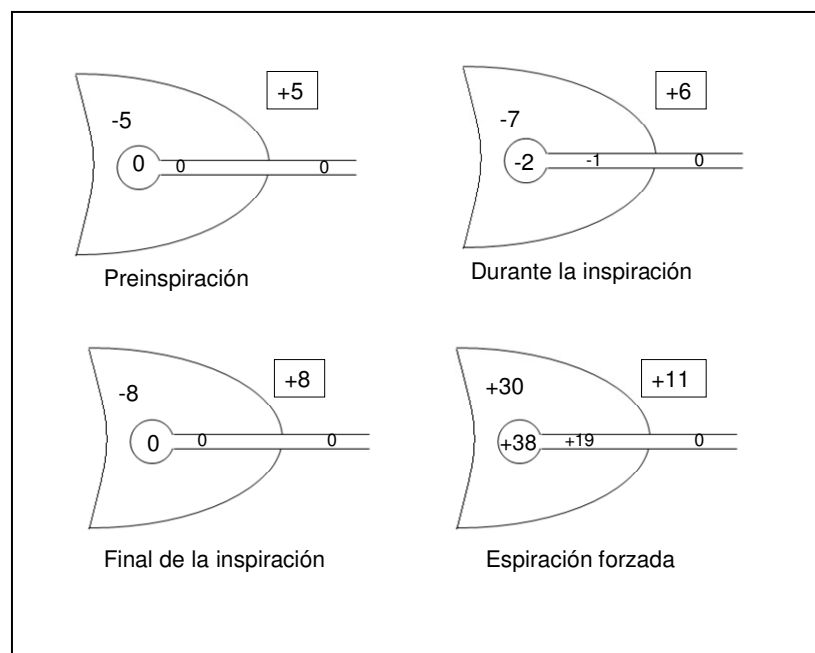


Figura 1. Esquema de los valores de presión durante el ciclo respiratorio.

### 1.5.1.a. Pleural Liquid Pressure Y Pleural Surface Pressure

Durante muchos años ha existido controversia a la hora de determinar si existe un solo tipo de presión pleural o son dos<sup>(170)</sup>. Estos dos tipos de presión fueron descritos para explicar que al medir la presión pleural de dos formas diferentes se obtuvieran cifras diferentes.

Si la presión se medía empleando catéteres rellenos de líquido, el gradiente vertical resultante era aproximadamente 10 cm H<sub>2</sub>O. A esta presión se la denominó

pleural liquid pressure (PLP), y se pensaba que era la presión determinante en la absorción de fluidos.

Si la presión se medía utilizando balones o copas de succión, el gradiente obtenido era de 0.3 cm H<sub>2</sub>O. Esta presión era pleural surface pressure (PSP) y representaba el balance entre la tracción de la pared torácica y la contracción del pulmón.

Hoy en día se acepta que sólo existe una presión pleural, y que esas diferencias numéricas en el resultado eran debidas a desajustes entre los métodos de medición<sup>(107)</sup>.

#### 1.5.1.b. Medida de la presión pleural

La presión pleural puede medirse de forma directa mediante la inserción de agujas, trócares, catéteres o balones dentro del espacio pleural.

La medida directa de la presión no se utiliza normalmente debido al alto riesgo de producir neumotórax o infecciones intrapleurales. Generalmente, cuando es necesario obtener mediciones de la presión pleural se utilizan balones intraesofágicos<sup>(33)</sup>. Como el esófago es una estructura distensible situada entre los dos espacios pleurales, la medida de la presión en el esófago da una idea aproximada de la presión pleural en la zona correspondiente a la localización del balón en el tórax<sup>(171)</sup>, si bien ésta es una técnica complicada. La cantidad de aire insuflada al balón debe ser pequeña, de manera que el balón no distienda las paredes esofágicas, porque de lo contrario, la cifra de presión pleural estará falsamente elevada. Además, el balón debe ser pequeño y debe situarse en la parte baja del esófago<sup>(77)</sup>.

También se pueden obtener medidas fiables con el uso de micromanómetros, que es la forma actual de medir las presiones intraesofágicas, ya que de esta manera se evitan los problemas asociados al uso de balones intraesofágicos.

### 1.5.1.c. Gradientes

Con los métodos de medición de presión pleural anteriormente descritos se obtiene sólo un valor de presión pleural. Pero debemos señalar que la presión pleural no es la misma en todo el espacio pleural. Existe un gradiente de presión entre zonas superiores e inferiores del pulmón, con una presión pleural que es más negativa en zonas superiores del pulmón y más alta en las bases pulmonares<sup>(107)</sup>.

Los principales factores responsables de esta diferencia de presión son probablemente la gravedad, el peso del pulmón y otras estructuras intratorácicas y desajustes en el contorno de la pared torácica y el pulmón<sup>(91)</sup>.

La diferencia de presión parece ser de aproximadamente 0.30 cm H<sub>2</sub>O<sup>(107)</sup> oscilando esta cifra entre 0.20 y 0.93 cm H<sub>2</sub>O según los diferentes estudios<sup>(107)</sup>. Las mayores diferencias se obtuvieron con catéteres insertos en la cavidad pleural que contribuyeron a una distorsión de la pleura y con ello alteración en las mediciones.

En bipedestación, la diferencia entre la presión pleural del ápice pulmonar y de la base es de alrededor de 8 cm H<sub>2</sub>O o más. La presión alveolar es constante en todo el pulmón, así que ese gradiente se explica porque las diferentes zonas del pulmón tienen diferente distensibilidad.

Sin embargo, la curva presión-volumen es la misma para todas las zonas del pulmón, por lo tanto, el gradiente de presión hace que los alveolos de las zonas superiores del pulmón estén más distendidos y sean mayores que los de las bases pulmonares. La mayor presión que aparece en los ápex pulmonares, es también responsable de la formación de bullas y blebs más frecuentemente en estas zonas. Así mismo, el gradiente de presión explica las variaciones en la ventilación en las diferentes zonas del pulmón.

### ***1.5.2. Producción de líquido pleural***

El líquido pleural (LP) puede producirse en los capilares pleurales, en el espacio intersticial del pulmón, en los linfáticos pulmonares, en los vasos sanguíneos intrapleurales o en la cavidad peritoneal.

#### **1.5.2.a. Los capilares pleurales**

El circuito que sigue el líquido entre los capilares pleurales y el espacio pleural sigue la ecuación de Starling. Como ya sabemos, esta ecuación ilustra el papel que desempeñan las fuerzas hidrostáticas y oncóticas (también llamadas fuerzas de Starling) en el movimiento del flujo a través de las membranas capilares. Dicha ecuación es la siguiente:

$$Q_f = L_p \times A [(P_{cap} - P_{pl}) - \sigma_d (\pi_{cap} - \pi_{pl})]$$

Donde  $Q_f$  es el movimiento del líquido;  $L_p$  es el coeficiente de filtración y expresa la permeabilidad de la pared capilar para los líquidos;  $A$  es la superficie total de membrana a través de la que se produce el flujo;  $P_{cap}$  es la presión hidrostática capilar;  $P_{pl}$  es la presión hidrostática pleural o intersticial;  $\pi_{cap}$  es la presión oncótica capilar; y  $\pi_{pl}$  es la presión oncótica intersticial;  $\sigma_d$  es el coeficiente de reflexión, un valor que es índice de la eficacia de la pared capilar para impedir el paso de proteínas y que, en condiciones normales, se admite que es igual a 1, lo que significa que es totalmente impermeable a las mismas y en situaciones patológicas inferior a 1, hasta alcanzar el valor 0 cuando puede ser atravesado por ellas sin dificultad.

Debemos señalar que se han determinado múltiples valores de  $\sigma_d$ . Sirva como ejemplo, que  $\sigma_d$  en la pleura visceral canina combinada con el endotelio es de 0.8<sup>(116)</sup>, lo que determina una restricción del paso de moléculas de alto peso molecular como la albúmina. Por el contrario, en la pleura mediastínica del cerdo, este valor se ha determinado entre 0.02- 0.05, lo que implica gran facilidad de paso para moléculas de alto peso molecular<sup>(116)</sup>, por ello podemos deducir que la facilidad de paso de las proteínas a través de las membranas va a depender directamente del tipo de endotelio que compone la membrana.

A continuación mostramos un esquema en el que se especifican las presiones que afectan al flujo de líquidos a través del espacio pleural en humanos [Figura 2]. En la pleura parietal, normalmente existe un gradiente de fluidos. La presión hidrostática ( $P_h$ ) en la pleura parietal es aproximadamente 30 cm H<sub>2</sub>O, mientras que la presión pleural es -5 cm H<sub>2</sub>O.

La presión resultante será por lo tanto  $30 - (-5) = 35$  cm H<sub>2</sub>O, lo cual favorece el movimiento del líquido desde los capilares de la pleura parietal hacia el espacio pleural. La fuerza opuesta a esta  $P_h$ , es la presión oncótica ( $\pi$ ). La  $\pi$  en el plasma es aproximadamente 34 cm H<sub>2</sub>O. En circunstancias normales, el LP contiene una pequeña cantidad de proteínas, y tiene una  $\pi$  de 5 cm H<sub>2</sub>O<sup>(146)</sup>, por lo que el gradiente de  $\pi$  será  $34 - 5 = 29$  cm H<sub>2</sub>O. es decir, que el gradiente total será  $35 - 29 = 6$  cm H<sub>2</sub>O, lo cual favorece el flujo de líquido desde los capilares de la pleura parietal hacia el espacio pleural.

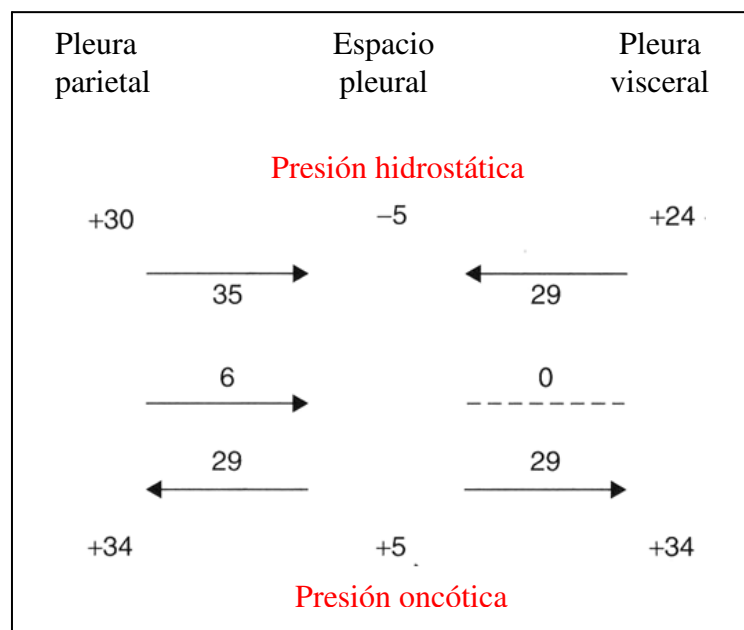


Figura 2. Influencia del líquido pleural en las presiones pleurales.

El gradiente de flujo de líquido a través de la pleura visceral en los humanos es probablemente cercano a cero, pero esto no se ha podido demostrar. La presión en los capilares de la pleura visceral es aproximadamente 6 cm H<sub>2</sub>O menor que en los capilares de la pleura parietal, porque los capilares de la pleura visceral también drenan en las venas pulmonares. Dado que ésta es la única presión que difiere de la presión que

afecta a la pleura parietal, y el gradiente de ésta es aproximadamente 6 cm H<sub>2</sub>O, deducimos que es gradiente neto para el paso de líquido a través de la pleura visceral es aproximadamente cero. También es probable que el coeficiente de filtración (L<sup>P</sup>) de la pleura visceral sea algo menor que el de la pleura parietal, ya que los capilares de la pleura visceral están mucho más lejos del espacio pleural que los de la pleura parietal<sup>(13)</sup>.

El movimiento de LP no es el mismo a lo largo de toda la pleura parietal. Wang et al<sup>(236)</sup> emplearon marcadores fluorescentes para estudiar la filtración pleural por zonas en conejos. Según su estudio, habría mayor formación de LP en la pleura parietal que recubre los arcos costales, que en la que recubre los espacios intercostales. Por el contrario, la absorción de LP era mayor en la pleura que recubre los espacios intercostales que en la situada directamente sobre las costillas. Así mismo, la formación de líquido era mayor sobre las costillas más bajas que sobre las primeras costillas<sup>(236)</sup>. Y, además, cuando la frecuencia respiratoria aumentaba, la cantidad de líquido producido era mayor.

Como curiosidad, debemos señalar que el intercambio de líquido a este nivel es diferente según las especies. Los humanos y las ovejas tienen una pleura visceral más gruesa, y su aporte sanguíneo proviene de las arterias bronquiales más que de la circulación pulmonar<sup>(12)</sup>. Sin embargo, muchas especies como los conejos y perros tienen una pleura visceral más fina que está irrigado por ramas de las arterias pulmonares. En esta última situación, el gradiente favorece la formación de líquido en la pleura parietal y la absorción de éste en la pleura visceral.

#### 1.5.2.b. Formación de líquido a nivel intersticial

Numerosos estudios han demostrado que gran cantidad del LP que ocupa el espacio pleural se produce a nivel intersticial, especialmente en estados patológicos. Por ejemplo, en el caso del edema pulmonar tanto el aumento de presión como el aumento de la permeabilidad pueden conducir a un acúmulo de LP.

En modelos experimentales animales, como es el caso de la oveja, cuando se induce un edema pulmonar creando una alta presión capilar pulmonar por sobrecarga de volumen, hasta el 25% del líquido acumulado en el intersticio parenquimatoso es drenado hacia el espacio pleural<sup>(36)</sup>. Si estudiamos esta situación en los momentos iniciales, a las 2 horas de iniciar la sobrecarga de volumen, aumenta la cantidad de líquido que pasa al espacio pleural. Si esperamos 3 horas, la concentración del derrame pleural es la misma que la del líquido acumulado en el parénquima<sup>(36)</sup>. El acúmulo de LP ocurre en este caso sólo tras el desarrollo del edema pulmonar<sup>(15)</sup>.

En pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva descompensada, el origen del derrame pleural está en el espacio pulmonar intersticial. Evidentemente, la probabilidad de desarrollar un derrame pleural aumenta de forma directamente proporcional a la severidad del edema pulmonar<sup>(243)</sup>. Además, la presencia de derrame pleural se correlaciona más con la presión venosa pulmonar que con la presión venosa sistémica<sup>(243)</sup>. La cantidad de LP que pasa al espacio pleural también aumenta el líquido acumulado en el espacio intersticial, ya que esto incrementa la permeabilidad de la membrana.

Cuando se inducía en el mismo modelo experimental un aumento de la permeabilidad, mediante la infusión de ácidos oleicos, el derrame pleural se producía sólo cuando el edema pulmonar ya estaba establecido<sup>(242)</sup>. En este estudio no se demostraron evidencias de daño pleural. Así mismo, cuando se empleaban la hiperoxia<sup>(25)</sup>, o xilacine<sup>(17)</sup> en ratas, o etilclorovinol<sup>(145)</sup> en ovejas para inducir el edema de pulmón, la gran carga proteica del derrame pleural parecía tener su origen en el espacio intersticial pulmonar. El derrame asociado a la infección por *Pseudomonas* en ratones también tenía su origen en el intersticio pulmonar<sup>(244)</sup>.

De la misma manera, el derrame pleural asociado a muchas patologías pulmonares como la embolia de pulmón o el derrame asociado al trasplante pulmonar tenga su origen en el intersticio pulmonar<sup>(37)</sup>. En estudios experimentales el derrame pleural se produce cuando el líquido intersticial extravascular alcanza un nivel crítico<sup>(241)</sup>. Cuando relacionamos los gramos de líquido producido con los gramos de pulmón seco, este nivel parece estar comprendido entre 5 y 8 g de fluido/ g de pulmón seco, según el edema sea secundario a sobrecarga de volumen, daño inducido por ácido oleico u otras sustancias<sup>(241)</sup>.

Se ha comprobado que cuando aumenta el líquido del intersticio pulmonar, también aumenta la presión subpleural<sup>(241)</sup>. La membrana que impide el paso de este líquido al espacio pleural (que corresponde a la pleura), es muy débil, aunque sea espesa<sup>(172)</sup>. Por todo ello, cuando la presión subpleural aumenta, el líquido atraviesa fácilmente la membrana pleural y consecuentemente se acumula en el espacio pleural.

#### 1.5.2.c. Cavidad peritoneal

Cuando hay gran cantidad de líquido libre intraperitoneal puede acumularse también a nivel intrapleural, algo que claramente se facilita en los casos en que haya orificios diafragmáticos. En estas situaciones, el líquido pasará desde el espacio peritoneal al pleural porque la presión en el tórax es menor que la que encontramos en el abdomen. Así mismo, el derrame pleural es de etiología abdominal en los casos de síndrome de Meigs, diálisis peritoneal...<sup>(110)</sup>.

#### 1.5.2.d. Conducto torácico

Si el conducto torácico se lesiona, la linfa se acumulará en el espacio pleural, dando lugar a un quilotórax. La cantidad de líquido acumulado en un quilotórax puede ser mayor de 1000 ml al día, y comienza a evidenciarse casi inmediatamente tras la lesión del mismo<sup>(102)</sup>. De manera similar, cuando se rompe un vaso sanguíneo torácico grande secundario a un traumatismo u otras circunstancias, la sangre se acumulará rápidamente en el espacio pleural, dando lugar a un hemotórax.

#### 1.5.2.e. Origen del líquido pleural

Como ya hemos señalado anteriormente el líquido que circula en el espacio pleural tiene su origen en los capilares de la pleura parietal<sup>(152)</sup>. En modelos animales, la formación normal de LP es aproximadamente 0.01 ml/kg/hora en ovejas y 0.02 ml/kg/h en conejos<sup>(152)</sup>. Si estas cifras se extrapolan al ser humano, la cantidad de LP producido diariamente en una persona de 50 kg sería aproximadamente 15 ml<sup>(152)</sup>.



El origen de este líquido no parece que esté en el espacio intersticial, ya que la concentración de proteínas en este espacio es aproximadamente 4.5 g/dl, mientras que la concentración de proteínas en el LP normal oscila entre 1-1.5 g/dl. Tampoco parece probable que su origen esté en el espacio intersticial, linfáticos o cavidad peritoneal.

Para determinar el origen de este líquido, Broaddus et al<sup>(35)</sup> midieron la presión vascular y la concentración de proteínas en el LP de ovejas de diferente edad. Encontraron que la presión vascular sistémica aumenta progresivamente con la edad, mientras que los niveles de proteínas del LP disminuían con la edad. Llegaron por ello a la conclusión que el origen del líquido estaba en los capilares pleurales porque se asociaba un aumento en las presiones vasculares con bajo nivel de proteínas que favorecía el acúmulo del LP<sup>(35)</sup>. Wang et al<sup>(236)</sup>, también demostraron que la mayoría de los derrames se originaban en la pleura parietal que recubría las costillas.

### ***1.5.3. Absorción de líquido pleural***

#### **1.5.3.a. Reabsorción linfática**

Si prestamos atención a la figura 1, podemos llegar a la conclusión de que el LP debiera estar continuamente acumulándose siguiendo la ecuación de Starling. Sin embargo, todos sabemos que esto no sucede así. La reabsorción de este líquido por los vasos linfáticos es la responsable de evitar el derrame en condiciones normales.

La cavidad pleural está en contacto con los vasos linfáticos de la pleura parietal (que no están presentes en la pleura visceral). De esta manera, a través de estos vasos linfáticos se producirá el drenaje de las proteínas, células y otras partículas que se acumulan en el espacio pleural<sup>(49;61;64;235)</sup>. Ésto se ha comprobado en modelos animales, inyectando partículas de carbón en el espacio pleural de monos, que posteriormente eran sometidos a una toracoscopia. En dicha toracoscopia se veía que las partículas de carbón se hallaban en la pleura que recubría las costillas, pleura mediastínica y diafragmática, a los 15 minutos de la inyección<sup>(147)</sup>. Los vasos linfáticos que contribuían al drenaje se

hallaban en zonas donde las células mesoteliales eran más pequeñas, pero la pleura no estaba muy adelgazada ni engrosada<sup>(124;147)</sup>.

En referencia a la cantidad de LP que puede ser eliminada, Stewart et al<sup>(211)</sup> hallaron que era aproximadamente 0.40 ml/kg/hora. Por otro lado, Leckie y Tothill<sup>(120)</sup>, determinaron que ese flujo era de 0.22 ml/kg/hora en 7 pacientes con fallo cardíaco. Sin embargo, en ambos estudios se apreció una gran variabilidad de estas cifras entre los diferentes pacientes.

Si las cifras obtenidas en pacientes con fallo cardíaco se extrapolan a individuos sanos, tenemos que una persona de unos 60 kg debiera ser capaz de mantener un drenaje linfático adecuado de hasta 20 ml/h o hasta 500 ml/día.

Estudios experimentales en ovejas (que es una especie con pleura visceral espesa semejante a la de los humanos) han demostrado que el líquido que ocupa el espacio pleural se drena a través de los linfáticos. Para ello, Broaddus et al<sup>(143)</sup> produjeron hidrotórax en ovejas mediante la infusión de una solución de proteínas autólogas con un nivel de proteínas de 1.0 g/dl. Tras ello mostraron que el hidrotórax se reabsorbía de forma espontánea a una velocidad lineal de 0.28 ml/kg/hora.

El hecho de que se reabsorba de forma lineal sugiere que los linfáticos operan a velocidad máxima una vez que la cantidad de LP excede una determinada cifra. A este respecto debemos resaltar que la reabsorción por parte de los linfáticos es 28 veces mayor que el ritmo de formación de LP. Pero en este caso la presión oncótica de la infusión inyectada era 5 cm H<sub>2</sub>O.

Aiba et al<sup>(9)</sup> mostraron lo que sucedía si modificábamos la presión oncótica de la infusión. Con presiones oncóticas muy bajas no se modificaba el ritmo de paso del líquido al espacio pleural, al contrario de lo que cabría esperar siguiendo las leyes de difusión tradicionales. Con una concentración de proteínas de 4 g/dl en la infusión, la concentración de proteínas en el LP iba disminuyendo progresivamente, lo que indica paso de parte de líquido libre de carga osmótica (sin proteínas) al espacio pleural. Sin embargo, la cantidad de líquido libre de proteínas que pasaba al espacio pleural iba

disminuyendo hasta un ritmo de 0.22 ml/kg/h, que es un ritmo semejante al demostrado para la reabsorción del LP por parte de los linfáticos.

La evidencia de la reabsorción de LP por parte de los linfáticos ha sido corroborada por otros estudios. Shinto y Light<sup>(200)</sup> realizaron toracocentesis seriadas en pacientes tratados con diuréticos a altas dosis por insuficiencia cardíaca. Comprobaron que los niveles de proteínas y lactado deshidrogenasa (LDH) en LP cambiaban muy poco en periodos de entre 24 y 72 horas aunque el volumen de LP disminuyera rápidamente. Si la reabsorción de LP tuviera lugar a través de la pleura visceral, la concentración de LDH y proteínas hubiera aumentado progresivamente.

En conclusión, todos estos estudios sugieren que la mayor parte del LP se reabsorbe a través de los linfáticos de la pleura parietal en especies con una pleura gruesa, como es el caso de la especie humana.

#### 1.5.3.b. Reabsorción a través de los linfáticos de la pleura visceral

Hasta mediados de los 80 se pensaba que la salida del LP tenía lugar a través de la pleura visceral<sup>(3)</sup>. A esa conclusión se llegó tras estudios experimentales en animales con pleura gruesa, dado que en estos casos el líquido traspasa la membrana de forma más fácil.

Hemos explicado anteriormente cómo se ha demostrado que la absorción de LP tiene lugar a través de la pleura parietal. No obstante, hay autores que no aceptan esto de forma total<sup>(5)</sup>. Se ha demostrado también que el agua y moléculas de muy bajo peso molecular pueden difundir de forma simple a través de la pleura visceral<sup>(179)</sup>. La urea es una molécula de muy bajo peso molecular (semejante al agua). Pues bien, en derrames pleurales provocados ricos en urea, ésta molécula desaparece del LP a una velocidad mayor de 200 ml/hora<sup>(154)</sup>.

Por lo tanto, muchos centímetros cúbicos de LP atraviesan ambas pleuras diariamente por difusión simple, pero el gradiente neto es de sólo unos pocos mililitros,

ya que la osmolaridad es similar a ambos lados de la membrana, con lo que el intercambio será en ambos sentidos.

### 1.5.3.c. Mecanismos alternativos de reabsorción de LP

No está del todo claro que la absorción de todo el LP tenga lugar según los mecanismos anteriormente explicados. Hay evidencias de la existencia de otros mecanismos. Éste es el caso de la transcitosis, que es el transporte de macromoléculas desde un espacio extracelular a otro a través del citoplasma de una célula por medio de una vesícula endocítica. Dicho mecanismo de la transcitosis contribuiría a la reabsorción de las proteínas del LP.

Para demostrar esta teoría, Agostoni et al<sup>(4)</sup> estudiaron la desaparición de la albúmina y el dextrano del LP en conejos anestesiados a los que previamente se les había administrado nocodazol, un inhibidor directo del proceso de la transcitosis. De esta manera comprobaron que la reabsorción de la albúmina y el dextrano era mucho mayor en el grupo control<sup>(4;5)</sup>. Además, establecieron que aproximadamente 0.05 ml/hora de LP eran reabsorbidos por medio de la transcitosis<sup>(4)</sup>.

Por otra parte, Shinto et al<sup>(200)</sup> publicaron que cuando el volumen de LP disminuía con la diuresis en pacientes en fallo cardíaco congestivo, la concentración de proteínas y LDH sólo aumentaba levemente. Con ello, concluyeron que el LP era reabsorbido siguiendo leyes básicas de la mecánica de fluidos a través de los linfáticos.

Sin embargo, Romero et al<sup>(189)</sup> obtuvieron resultados algo diferentes en su estudio sobre 15 pacientes con fallo cardíaco a quienes estudiaron la composición del LP antes y 115 horas tras el inicio de la diuresis. Comprobaron que el nivel medio de proteínas pasó de 2.3 g/dl a 3.5 g /dl, mientras que la LDH aumentó de 176 UI/l a 262 UI/l. Aumentos porcentuales similares se obtuvieron para la albúmina, el colesterol y la colinesterasa. Con ello concluyeron que no todos los componentes del LP se eliminan a través de los linfáticos.

Pero si las moléculas de alto peso molecular se absorben a través de un mecanismo y las de bajo peso molecular a través de otro, debiera haber un umbral a partir del cual la absorción tuviera lugar a través de los linfáticos.

Stashenko et al<sup>(210)</sup> constataron que cuando el LP se compone de moléculas de dextrano de diferente peso molecular, su absorción seguía un espectro continuo, mientras moléculas de mayor tamaño se absorbían de forma más lenta. Esto apoya la teoría de la existencia de poros de diferentes tamaños que permiten el paso de moléculas de tamaño similar al de los poros.

#### 1.5.3.d. Etiopatogenia del derrame pleural

El LP se acumula cuando la tasa de producción supera el nivel de reabsorción del mismo. A continuación mencionaremos los principales factores que llevan a un incremento en la producción del LP o a una disminución de su reabsorción.

El aumento en la producción de LP puede deberse a aumento del líquido en el intersticio pulmonar, como es el caso del fallo cardíaco, las neumonías y las embolias pulmonares, lo cual se puede explicar según la ecuación de Starling mencionada anteriormente. También por aumento en la presión hidrostática de los capilares pleurales, como en el síndrome de vena cava o fallo cardíaco a expensas de ventrículo izquierdo; y en la inflamación pleural y situaciones que producen incremento de factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). Otras situaciones son el aumento del nivel de las proteínas, la disminución de la presión intrapleural como sucede ante atelectasias; en la rotura del conducto torácico, o por supuesto de vasos torácicos (hemotórax), o ante la presencia de ascitis a nivel abdominal.

Por otra parte habrá una disminución de la absorción del LP, cuando aumente la presión intravascular sistémica, como es el caso del síndrome de vena cava o fallo de ventrículo izquierdo, ya que los linfáticos desembocan en la vena cava, con lo cual, cuando aumenta la presión venosa, disminuirá secundariamente el flujo en los linfáticos. También cuando se produzca una obstrucción de los linfáticos de la pleura, que representa la causa más frecuente de disminución de reabsorción de LP, principalmente

en pacientes con derrame pleural maligno; esta situación se produce en pacientes con neoplasia pulmonar y cáncer de mama metastático<sup>(120)</sup>.

## **1.6. EFECTOS FISIOLÓGICOS DEL NEUMOTÓRAX**

### ***1.6.1. Efecto del neumotórax en la presión pleural***

En condiciones normales, la presión pleural es negativa en comparación con la presión atmosférica durante todo el ciclo respiratorio. Como ya hemos señalado anteriormente, la presión negativa es el resultado de la tendencia pulmonar al colapso y la fuerza de tracción contraria que desempeña la pared torácica. La presión pleural siempre es menor que la presión alveolar y la presión atmosférica debido a la capacidad elástica del pulmón.

Por lo tanto, si existiera comunicación entre el espacio pleural y el interior de un alveolo o con la atmósfera, habría un flujo de aire hacia el espacio pleural, hasta que las presiones en ambos espacios comunicados fueran la misma o hasta que la comunicación establecida entre ambos cediera. Fisiológicamente, el volumen del pulmón es mayor que el de su situación de reposo, y de la misma manera, por las fuerzas que actúan sobre ella, el volumen que ocupa la caja torácica es menor que el que tendría si no existiera la fuerza del pulmón. Con ello, debemos deducir que cuando esa dinámica estable se rompe, el pulmón tiende al colapso, mientras que la caja torácica tiende a expandirse, que es la situación que tiene lugar cuando hay un neumotórax importante.

Cuando se produce un neumotórax, la presión pleural aumenta, al igual que sucede cuando aparece un derrame pleural. Sin embargo, con un neumotórax, la presión es la misma en todo el espacio pleural, a no ser que el neumotórax está loculado. Por el contrario, cuando se produce un derrame pleural, existe un gradiente de presión, siguiendo la presión hidrostática del líquido que ocupa el tórax; con lo cual la presión pleural será mayor en la parte baja del hemotórax afecto que en la zona superior del mismo.

El resultado, es que con un neumotórax, el lóbulo superior está más afectado que el inferior, mientras que en un derrame pleural, el lóbulo inferior se afecta de forma más importante.

Los lóbulos superiores están más afectados en los neumotórax porque la presión en los ápices pulmonares es más negativa que en las bases, tal y como señalábamos en apartados anteriores. Con un neumotórax, la presión pleural es levemente negativa o incluso positiva, con lo que habrá mayores cambios en esas bases pulmonares.

De esta manera, podemos deducir que en un neumotórax el pulmón “cae y se hunde” porque es más pesado que el aire, mientras en un derrame pleural, el pulmón asciende porque es más ligero que el líquido y se encontrará flotando en él<sup>(126)</sup>.

### ***1.6.2. Efecto del neumotórax en la función pulmonar.***

Como señalábamos previamente, cuando el aire entra en el espacio pleural, la presión intrapleural aumenta. En la figura 3 mostramos la influencia del neumotórax en los volúmenes pulmonares.

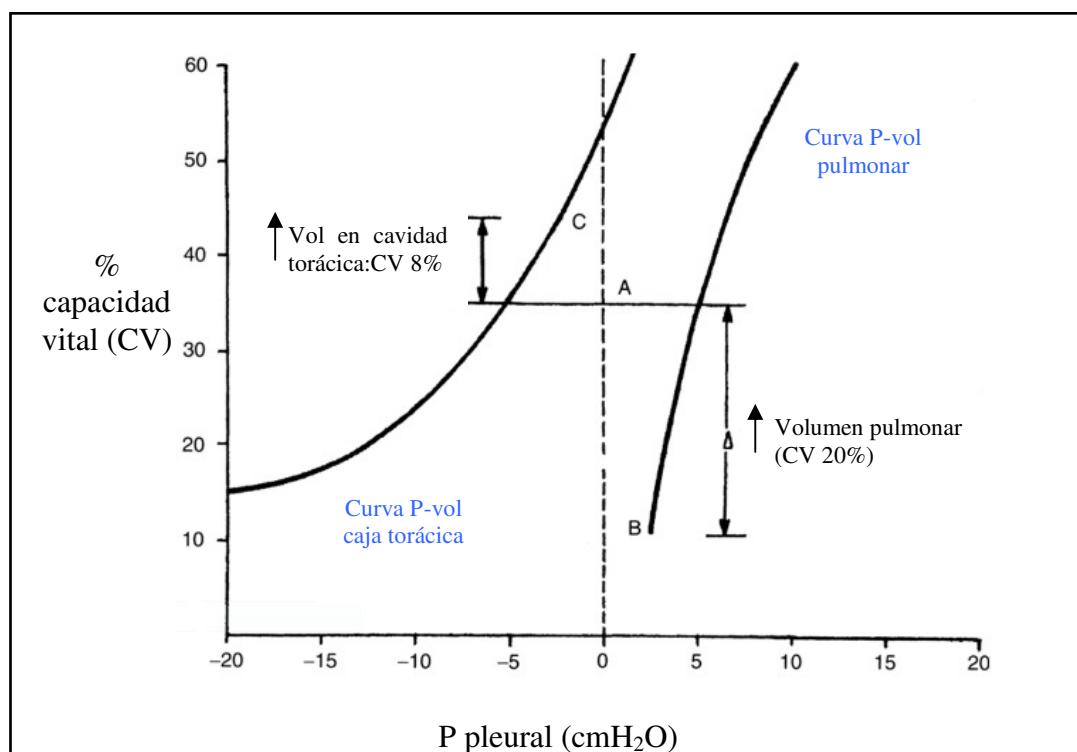


Figura 3. Curva presión-volumen en pacientes con neumotórax.

En el ejemplo ilustrado anteriormente, entra suficiente aire en el espacio pleural como para aumentar la presión pleural desde -5 a -2.5 cmH<sub>2</sub>O al final de la espiración. El volumen pulmonar (punto B de la figura 2) disminuyó de 36 hasta 11% de la capacidad vital (CV), mientras el volumen del hemitórax (punto C de dicha figura) al final de la espiración aumentó de 36 a 44% de la capacidad vital. El volumen total de neumotórax equivale a un 33% de la capacidad vital, del cual, un 25 % representa la disminución de volumen pulmonar y un 8% corresponde con aumento del volumen del hemotórax. Estos datos podrían corroborarse mediante la realización de pruebas de función pulmonar en pacientes con neumotórax, pero ésta no es una práctica corriente.

### ***1.6.3. Efecto del neumotórax en los gases sanguíneos.***

La principal consecuencia del neumotórax es la disminución de la capacidad vital y de la PaO<sub>2</sub>. En individuos previamente sanos, una disminución puntual de la PaO<sub>2</sub> es tolerada aceptablemente bien. Por el contrario, si el paciente tiene previamente alterada la función pulmonar, la disminución consiguiente de la CV puede llevar a una situación de insuficiencia respiratoria con hipoventilación alveolar e incluso acidosis respiratoria.

En la mayoría de los pacientes encontramos una disminución de la PaO<sub>2</sub> y un aumento del gradiente alveolo-arterial de O<sub>2</sub> (P(A-a)O<sub>2</sub>).

En una serie de 12 pacientes publicada por Norris en 1968<sup>(38)</sup>, la PaO<sub>2</sub> estaba por debajo de 80 mmHg en 9 pacientes (75%), e incluso inferior a 55 mmHg en 2 pacientes. En esta misma serie, 10 de 12 pacientes tenían un gradiente alveolo-arterial aumentado. Como es lógico, los pacientes con neumotórax secundario, o aquellos con neumotórax con colapso pulmonar total o a tensión tenían mayor disminución de la PaO<sub>2</sub>.

En un estudio de neumotórax en un Hospital de Veteranos<sup>(9)</sup>, se extrajo gasometría en todos los pacientes con ese diagnóstico. La PaO<sub>2</sub> media fue menor de 55 mmHg en 17% de los pacientes, y menor de 45 en un 4%; así mismo también se encontró una PaCO<sub>2</sub> alterada, que resultó mayor de 60 mmHg en 4%. Sin embargo, este



estudio se llevó a cabo en pacientes con edad media de más de 50 años, y un FEV1 medio menor de 60 %, con lo que presuponemos que muchos de los casos eran neumotórax secundarios, con enfermedad pulmonar de base.

Por otra parte, también encontramos estudios experimentales con hallazgos semejantes. Moran et al<sup>(149)</sup>, ya en 1977, demostraron que al inducir neumotórax en perros, la PaO<sub>2</sub> pasaba de 86 a 51 mmHg.

Esta disminución en la PaO<sub>2</sub> parece estar explicada por dos circunstancias. En primer lugar porque se producen zonas de shunt anatómicos, y por otro lado debido a zonas de baja relación ventilación/perfusión en el pulmón parcialmente atelectasiado. Así cuando Norris et al<sup>(162)</sup> administraban oxígeno al 100% a sus pacientes el shunt era mayor del 10%. Además, los grandes neumotórax se asociaban a shunts más altos, mientras que neumotórax menores del 25% no tenían un aumento del shunt pulmonar.

En el estudio mencionado previamente de Moran et al<sup>(149)</sup>, la perfusión pulmonar no se alteraba con el neumotórax, pero consecuentemente, la ventilación del pulmón afecto sí se veía alterada, esto lleva a una relación ventilación/perfusión disminuía en el hemotórax afecto.

Pero la PaO<sub>2</sub> mejora con el tratamiento del neumotórax. Así, en el trabajo de Moran et al<sup>(149)</sup>, se vió que inmediatamente tras la expansión pulmonar, la PaO<sub>2</sub> volvía a valores basales. Sin embargo, en humanos la PaO<sub>2</sub> tarda más en normalizarse. En pacientes con un shunt anatómico de más de 20%, hubo una reducción del 10% unos 30 a 90 minutos tras la evacuación del aire intrapleurar, aunque pasado ese tiempo se mantuvo por encima del 5% en todos los pacientes. Pacientes con shunts anatómicos del 10 al 20% no presentaron cambios en el mismo una vez que el aire fue evacuado.

Si provocamos un neumotórax a tensión en animales se produce una gran alteración en los gases sanguíneos. Así, cuando Rutherford et al<sup>(193)</sup> indujeron neumotórax a tensión en ocas se vió que PaO<sub>2</sub> pasaba de 85 mmHg a 28, mientras que en monos, el cambio era de 90 a 22. Vieron que la disminución de PaO<sub>2</sub> era directamente proporcional a la cantidad de aire que entraba en la cavidad pleural. Ésto se explica porque el gasto cardiaco se preserva y con ello la perfusión del pulmón

afecto, que por otra parte no está ventilado. Pero aún en casos de neumotórax a tensión, en animales, una vez se resuelve el neumotórax, la PaO<sub>2</sub> se recupera casi inmediatamente.

#### ***1.6.4. Efectos del neumotórax en la función cardiaca.***

Como comentábamos anteriormente, cuando el neumotórax es moderado, prácticamente no influye en el gasto cardiaco. En su trabajo, cuando Moran et al<sup>(149)</sup> introducían 50 ml/kg de aire en el espacio pleural de perros, el gasto cardiaco no se alteraba. Sin embargo, otros estudios han demostrado que un neumotórax a tensión en animales produce una marcada disminución del gasto cardiaco.

Carvalho et al<sup>(50)</sup> producían neumotórax a tensión con una presión intrapleural de hasta +25 cm H<sub>2</sub>O en ovejas. El gasto cardiaco caía de 3.5 l/min a 1.2 l/min y la presión arterial media caía de 80 a 40 mmHg.

En humanos, el neumotórax a tensión también se asocia a alteraciones hemodinámicas. Beards y Lipman<sup>(23)</sup> publicaron el efecto de los neumotórax a tensión producidos durante la ventilación mecánica, con caídas en el gasto cardiaco hasta la mitad del gasto basal en los pacientes en que se desarrolló. Así mismo, la presión arterial media también disminuyó considerablemente.

El mecanismo que lleva a la caída del gasto cardiaco es una reducción del retorno venoso, a causa de las presiones pleurales aumentadas. Por ello, neumotórax que no produzcan un gran aumento de la presión intrapleural no tienen porqué asociar una reducción del gasto cardiaco. Ohtsuka et al<sup>(163)</sup> mostraron las consecuencias hemodinámicas del colapso pulmonar parcial, con presiones intrapleurales de +8 a +10 mmHg mediante la infusión de CO<sub>2</sub>. El gasto cardiaco no se modificaba al comparar el valor del mismo 30 minutos antes y después de la infusión del CO<sub>2</sub>.

En conclusión, podemos señalar que un neumotórax modifica la presión intrapleural y secundariamente también produce alteraciones en la función pulmonar, y en los gases arteriales. En determinadas ocasiones como es el neumotórax a tensión,

también produce alteraciones hemodinámicas con reducción del gasto cardíaco y de la presión arterial.

## **1.7.- EFECTOS FISIOLÓGICOS DEL DERRAME PLEURAL**

### ***1.7.1. Efecto del derrame en la presión pleural***

Como señalábamos anteriormente, cuando existe derrame pleural, el volumen que éste ocupa debe ser compensado por un aumento del volumen de la cavidad torácica acompañado de una disminución del tamaño del pulmón y/o del corazón<sup>(85)</sup>. Tanto los pulmones como el corazón e incluso la cavidad torácica son estructuras distensibles, con lo cual el volumen que éstos ocupan va a depender de la presión que les rodea y la que contienen. El derrame va a incrementar la presión intrapleural, lo cual explica la disminución del volumen mencionado.

La presión intrapleural normalmente es negativa. Sin embargo, el derrame pleural eleva esta presión hasta convertirla presión incluso en positiva. Cuando hay suficiente derrame para que el pulmón se separe de la pared torácica, habrá un gradiente de presión desde la base al ápice pulmonar de 1 cm H<sub>2</sub>O/cm vertical, debido al peso del líquido<sup>(127;229)</sup>. Es decir, si hubiera una columna de líquido de 40 cm dentro del tórax, la presión en la base sería de 40 cm H<sub>2</sub>O.

Sin embargo, cuando medimos la presión pleural en pacientes con derrame, ésta no aumenta en la manera esperada. Light et al<sup>(127)</sup> midieron la presión pleural en 52 pacientes con derrame pleural mayor de 1000cc. La media de presión era 0 cm H<sub>2</sub>O, con un rango de -21 a +8 cm H<sub>2</sub>O, si bien presiones menores de -5 cm H<sub>2</sub>O se vieron sólo en pacientes con atrapamiento pulmonar o con patología maligna.

Villena et al<sup>(229)</sup> midieron la presión pleural en 61 pacientes, con un rango de entre -12 y +25 cm H<sub>2</sub>O, y una presión media de +5 cm H<sub>2</sub>O. Una posible razón para

justificar que esas presiones no fueran mayores, es que en los dos estudios mencionados, el catéter empleado para la medición se introdujo en la cercanía del ápice pulmonar, en las zonas de la columna de líquido donde menor es la presión.

Sin embargo también encontramos trabajos publicados que hallan una presión muy positiva, como es el caso de Neff y Buchanan<sup>(156)</sup>, con una medición de presión de +76 cm H<sub>2</sub>O en un paciente con derrame pleural que previamente había sido tratado de neumotórax.

Es lógico esperar que cuando se evacúa un derrame pleural, la presión intrapleural que estaba aumentada, irá disminuyendo. Cuando esta disminución se monitoriza, encontramos que existen grandes diferencias entre pacientes<sup>(117;156;229)</sup>.

La elasticidad en el espacio pleural se ha definido como el cociente entre la presión pleural (en cm H<sub>2</sub>O) y la cantidad de litros de líquido evacuado<sup>(229)</sup>. Evidentemente, cuanto mayor sea esta cifra mayor será el cambio en el volumen pulmonar. En la serie de 52 pacientes de Light<sup>(127)</sup> la elasticidad en el espacio pleural varió entre 2 y 150 cm H<sub>2</sub>O/L, con una media de 15 cm H<sub>2</sub>O/L, mientras que esta media se elevaba hasta 25 cm H<sub>2</sub>O/L en el caso de los pacientes neoplásicos.

Villena et al<sup>(229)</sup> en su trabajo obtenían valores de presión semejantes. Si prestamos atención a la variación de la presión con la evacuación del mismo, podemos afirmar que la elasticidad es mayor en las etapas finales de la toracocentesis.

Como describíamos anteriormente, la medición de la presión pleural nos ayuda a calcular la elasticidad pleural. Ésto tiene repercusión en la práctica clínica, ya que cuando la elasticidad es mayor de 25, implica que existe un atrapamiento pulmonar. Así al realizar una toracocentesis, tradicionalmente se recomienda evacuar el líquido de forma interrumpida para evitar el edema exvacuo, o cesarla cuando el paciente comience con tos. Si midiéramos la presión pleural durante la realización de la toracocentesis, podemos realizarla de forma segura siempre que la presión pleural permanezca por encima de -20 cm H<sub>2</sub>O, independientemente de la cantidad de líquido que se evacúe, con trabajos publicados de extracción superior a 5 litros<sup>(156;229)</sup>.

Pero la medida de la elasticidad pulmonar tiene más aplicaciones en la práctica diaria. De esta manera, servirá para determinar si la pleurodesis será efectiva<sup>(117)</sup>, dado que si la presión pleural cae rápidamente tras la evacuación del derrame, la presión negativa y la mayor elasticidad dificultarán la pleurodesis, porque será también más difícil que ambas pleuras se mantengan unidas.

Lan<sup>(117)</sup> comprobó esta teoría midiendo la presión pleural tras evacuar 500 cc de derrame pleural maligno en 65 pacientes. Para ello, colocaron un drenaje torácico para evacuar el derrame y posteriormente realizar la pleurodesis si el pulmón se expandía y se cumplían uno de estos 3 criterios: a) drenaje diario menor de 150 cc; b) drenaje menor de 250 cc diarios durante 4 días consecutivos; o c) drenaje necesario durante más de 10 días. En su estudio, no hubo expansión pulmonar en 11 de los 14 pacientes en que se había determinado una elasticidad pulmonar mayor de 19 cm H<sub>2</sub>O/l, y en esos 3 restantes en que se pudo realizar la pleurodesis, ésta no resultó efectiva en ninguno de ellos. Por el contrario, en 51 pacientes se obtuvo una elasticidad menor de 19 cm H<sub>2</sub>O/l, de los cuales sólo 3 tenían atrapamiento pulmonar. En este grupo, la pleurodesis resultó efectiva en 98%.

En conclusión, cuando mayor es la disminución de presión pleural y por ello mayor la elasticidad tras la evacuación de derrames, mayor es la probabilidad de que el pulmón no reexpanda y por ello resulte contraindicada una pleurodesis.

### ***1.7.2. Efecto del derrame en la función pulmonar***

Resulta complicado determinar de qué forma exacta altera el derrame la función pulmonar, dado que la mayoría de las patologías que producen derrame (tales como el tromboembolismo pulmonar, el fallo cardiaco, las neoplasias...) también producen alteraciones sobre el parénquima pulmonar, con la dificultad que entraña esclarecer en qué medida contribuyen uno y otro.

En este sentido encontramos contribuciones importantes en los trabajos de Krell y Rodarte<sup>(114)</sup>, que determinaron las modificaciones en los volúmenes pulmonares y del

tórax en perros tras la infusión de 200 a 1200 ml de líquido. Calcularon que la disminución de la capacidad residual funcional (CRF) fue aproximadamente un tercio del volumen de líquido instilado, y en la capacidad pulmonar total (CPT) hubo una disminución de un quinto. Éstas modificaciones eran más significativas en los lóbulos inferiores que en los superiores.

En otro trabajo<sup>(128)</sup>, midieron la función pulmonar en pacientes con derrames moderados y severos. Comprobaron que con derrame pleural la FEV<sub>1</sub> era solo un 43% del teórico (IC 26-60), y la FVC era 49% del teórico (IC 32-66). Estenne et al<sup>(75)</sup> determinaron un FVC menor del 50% del teórico en 9 pacientes con derrame pleural masivo.

Sin embargo, ese empeoramiento de las pruebas funcionales no se recupera totalmente tras la evacuación del LP. Estenne et al<sup>(75)</sup> hicieron pruebas de función pulmonar en 15 pacientes antes y después de la evacuación del LP. Demostraron una elevación de FEV<sub>1</sub> de 43 a 47% y FVC de 49 a 56% del teórico. Posteriormente se han realizado más estudios con mayor número de pacientes. Se ha visto que con la evacuación de 1000cc de LP la FEV<sub>1</sub> y FVC aumentan aproximadamente 200 ml. También se ha comprobado que la CPT muestra un mayor incremento que FEV<sub>1</sub> y FVC tras evacuar el LP.

Debemos señalar que tal y como publicaron Light et al<sup>(128)</sup> existe relación entre la FVC y la presión pleural que se determina durante la toracocentesis evacuadora. Los pacientes con mayor presión inicial y aquellos con menores cambios en la presión pleural con la retirada del LP son los que presentan una mayor mejora de la función pulmonar, especialmente de la FVC. Sin embargo, se ha visto que menos de un 40% del cambio que presenta la FVC se debe a la variación de la presión pleural.

Para concluir, debemos señalar que no se han encontrado estudios que indiquen la influencia de la evacuación del derrame pleural en la difusión de gases.

### ***1.7.3. Efecto del derrame pleural en los gases sanguíneos***

En general si hacemos una gasometría a pacientes con derrame pleural, hallaremos resultados alterados. Sin embargo, una toracocentesis evacuadora en estos pacientes tendrá muy poca influencia en esos resultados.

Una vez más los trabajos iniciales que encontramos a este respecto son experimentales, concretamente en cerdos. Además, al igual que mencionábamos anteriormente, los hallazgos de los mismos no son los esperados para nuestra especie, de tal forma que Nishida et al<sup>(159)</sup> comprobaron que en estos animales, un derrame pleural inducido provoca una gran disminución de los gases sanguíneos. Además, tras la resolución del derrame, los gases se recuperaban rápidamente hasta prácticamente igualarse a los valores basales.

Pero, la situación es totalmente contraria en los trabajos publicados en humanos. Puede ello deberse al hecho de que la mayoría de los casos asocian patología pulmonar subyacente, además del hecho que cuando los derrames son inducidos, como sucede en los modelos experimentales, la instauración y evolución son mucho más rápidas, de modo se evitan las secuelas asociadas al desarrollo de derrames pleurales.

Brandstetter y Cohen<sup>(34)</sup> publicaron una serie de 16 pacientes a quienes extraían una gasometría antes, a los 20 minutos, a las 2 horas y a las 24 horas de realizar una toracocentesis evacuadora. En la primera determinación de gases posterior a la toracocentesis, observaron un descenso marcado en la PaO<sub>2</sub>. A las dos horas, la PaO<sub>2</sub> permanecía baja, aunque tomaba un valor algo mayor que en la situación anterior. Ese valor de PaO<sub>2</sub> volvía a su valor basal a las 24 horas de la toracocentesis. Por otra parte, en esta serie no objetivaron modificaciones en el pH ni en PaCO<sub>2</sub>.

Agusti et al<sup>(8)</sup> en 1998 determinaron el desarrollo de una hipoxemia que acompañaba al derrame pleural. Para explicar esta situación, mostraron que ello se debe a un componente de shunt pulmonar asociado al derrame, es decir, al paso de la sangre por un pulmón atelectasiado de forma pasiva a consecuencia del derrame.

También encontramos trabajos que relacionan la posición del paciente con el grado de oxigenación<sup>(8;55;155;188;207;234)</sup>. En estos estudios, se demuestra que la oxigenación mejora cuando el paciente es colocado en decúbito sobre el hemotórax sin derrame pleural. Ello parece deberse al efecto de la gravedad, que redistribuye la sangre hacia el pulmón que no es parcialmente comprimido por el derrame pleural.

#### ***1.7.4. Efecto del derrame en la función cardíaca***

Al igual que sucedía con el neumotórax, el derrame pleural también tiene repercusiones sobre la función cardíaca.

En el estudio experimental en perros llevado a cabo por Vaska et al<sup>(225)</sup>, encontraron que el colapso ventricular derecho comenzaba cuando la presión intrapleural asociada al derrame era de 5 mmHg. Cuando la presión ascendía a 15 mmHg, el gasto cardíaco caía hasta el 33%.

Por otra parte, el trabajo de Traylor et al<sup>(219)</sup> presenta los resultados en 27 pacientes con derrame pleural bilateral que de forma global equivalía a más de un hemitórax. Varios de los pacientes, antes de la toracocentesis, tenían signos ecográficos de taponamiento cardíaco, otros presentaban pulso paradójico, y la mayoría presión venosa central elevada. Tras la toracocentesis todas esas alteraciones se vieron corregidas. Hemos de señalar, que estos mismos autores explican que cuando el derrame pleural equivale a menos de un hemotórax las repercusiones cardíacas mencionadas no se presentan.

Existen varios casos publicados en que el derrame pleural conllevó una alteración en el gasto cardíaco de compromiso vital. Uno de ellos<sup>(157)</sup> presentaba un derrame izquierdo con desplazamiento mediastínico asociado, que posteriormente sufrió una hipotensión manifiesta, con ausencia de pulsos, que se reestableció cuando se le colocó un tubo de drenaje pleural.



Es probable que la presencia de derrame pleural masivo asocie una elevación de la presión intrapleurales y que sea esta de forma directa la responsable del colapso ventricular y secundariamente de la caída del gasto cardiaco.

## **1.8.- DRENAJE PLEURAL**

Para que la dinámica respiratoria sea la adecuada, no debe existir alteración en las presiones intratorácicas anteriormente descritas. En la mayor parte de los derrames pleurales y neumotórax es necesario evacuar el aire o líquido que causa los síntomas. Éso se consigue introduciendo en la cavidad pleural un tubo de drenaje y conectándolo a un sistema que permita la salida del aire y líquido pero evite que pueda volver a penetrar.

### ***1.8.1. Tubos torácicos***

Existen diversos tipos de tubos torácicos dependiendo del material que los compone y al calibre. La ecuación de Fanning determina el flujo de gas y líquido que puede pasar a través de un tubo de tórax, y dice:  $v = \frac{[\pi]^2 r^5 P}{fl}$ , donde  $v$  es el flujo;  $r$  es el radio del tubo;  $l$ , la longitud;  $P$ , la presión; y  $fl$  es el factor de fricción.

La densidad y naturaleza del líquido que puede contener la cavidad pleural tiene características muy diversas, no siendo comparable en ese sentido la presencia de sangre (que por ejemplo puede coagularse, aumentando aún más su densidad) o pus con la de un trasudado. Pero para la elección de un tubo de drenaje no sólo debemos tener en cuenta el material que hay que drenar, sino también la velocidad con la que se produce. Por ejemplo, en un hemotórax, sobretodo si tiene mucho volumen de sangre y se produce rápidamente necesitaremos un tubo de mayor calibre que si tenemos que drenar un neumotórax<sup>(21)</sup>.

Si optamos por la colocación de un tubo de calibre insuficiente para una secreción espesa, además de drenarse más lentamente, hay mayor probabilidad de que

bloquee los orificios para el drenaje, haciendo necesario el cambio del tubo por uno de mayor calibre con las consiguientes molestias para el paciente.

Los tubos torácicos pueden colocarse de varias formas: a) *Tubo torácico con guía*: mediante la técnica de Seldinger, con guía y dilatadores. b) *Tubo torácico de toracostomía*: consisten en un tubo flexible de distintos calibres con una guía rígida metálica en su interior. c) *Tubo torácico quirúrgico*: similar al anterior, pero sin guía.

Una vez insertado el tubo se conecta a un sistema de drenaje unidireccional y se comprueba su correcta colocación comprobando que transmite las variaciones de presión pleural de los movimientos respiratorios.

### ***1.8.2. Sistemas de drenaje pleural***

El recipiente que se utilice para conectar el tubo de drenaje debe tener un sistema valvular que permita la salida de aire o líquido desde la cavidad pleural y evitando que entre aire desde el exterior y manteniendo la presión pleural negativa.



Figura 4.  
Heimlich.

Uno de estos sistemas es la *válvula de dirección única (válvula de Heimlich)* [Figura 4]. Está constituida por dos tubos, uno rígido externo y otro flexible en su interior. Durante la inspiración, la presión pleural y por lo tanto la presión dentro del tubo flexible es negativa por lo que este se colapsa, ya que la presión en el tubo rígido es mayor en el tubo flexible, lo que impide la entrada de aire.

En la espiración, cuando la presión se hace positiva, el tubo flexible se abre y permite la salida de aire desde el espacio pleural al exterior. Es importante conectarla en la dirección correcta, puesto que si no puede ocasionar un neumotórax a tensión<sup>(125)</sup>. Se utilizan en caso de neumotórax o fuga aérea prolongada en ausencia de drenaje líquido, aunque algunos autores emplean este sistema conectado a una bolsa colectora para los casos de drenaje. En la mayor parte de los casos, permiten el alta domiciliaria del paciente pero exigen un nivel cultural suficiente para comprender el mecanismo de acción y los cuidados necesarios.

Otro tipo de sistema de drenaje son los *sistemas comerciales de drenaje con cámara colectora*. Son los utilizados actualmente. Están

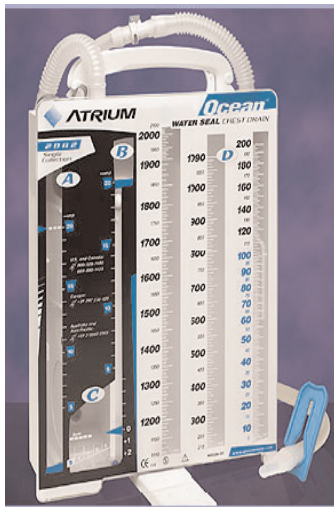


Figura 5. Sistema colector de 3 cámaras.

fabricados en material plástico y se prefieren los sistemas de tres cámaras [Figura 5]. Consisten en tres cámaras conectadas entre sí con una conexión única al paciente. En la primera cámara se acumula el drenaje obtenido de la cavidad pleural, que debe ser fácilmente visible y cuantificable. La segunda cámara es un sello de agua, que conecta el espacio pleural a la cámara subacuática, de forma que permite la salida del aire desde el espacio pleural y tiene un nivel de agua que hace las veces de válvula impidiendo la entrada de líquido o aire a dicho espacio pleural. La tercera cámara está graduada, regula la succión en caso de

conectarse a un sistema de vacío central.

Las ventajas de estos sistemas radican en la facilidad de uso, en que se puede cuantificar el drenaje diariamente y en que permite controlar la presión negativa ejercida sobre la cavidad pleural, evitando así las variaciones de presión de los sistemas de vacío de pared. Si no se aplica aspiración a la tercera cámara, el sistema funciona como una cámara de recolección y un sello de agua.

En pacientes sometidos a cirugía poco sangrante o procedimientos menores se puede utilizar un modelo de tamaño más pequeño [Figura 6], y de esta manera podemos facilitar la deambulación del paciente.



Figura 6. Sistema colector portátil.

En este frasco se detecta que no existe fuga aérea si es visible la marca “√” que se encuentra en una ventana redonda.

Otro tipo de sistema de drenaje pleural son los sistemas digitales, que se están



incorporando en la actualidad en la práctica rutinaria. Estos sistemas presentan ventajas en cuanto a la cuantificación de la fuga aérea, así como cuantificación de la presión intrapleurales, no sólo en el momento de la lectura, sino también en las horas anteriores, dando con ello una idea global y continua de la fuga aérea y de dicha presión.

De esta manera, este dispositivo contribuye a disminuir el grado de incertidumbre y la variabilidad interobservador, tal y como explicábamos en un trabajo previo<sup>(81;224)</sup>.

Figura 7. Sistema digital.

### ***1.8.3. Cuidados de los tubos torácicos***

El cuidado diario de un tubo de drenaje pleural radica en revisar la estanqueidad del sistema, saber si éste está permeable, conocer si hay fuga aérea y valorar las características y cantidad del drenaje pleural obtenido.

Si un tubo está permeable las variaciones de presión pleural que se producen con los movimientos respiratorios han de transmitirse al sistema. Para comprobar esto hay que desconectar siempre la aspiración. El nivel líquido del sello de agua debe moverse con los movimientos respiratorios. Si no se mueve, hay que pedir al enfermo que haga una respiración profunda. Si a pesar de esto no oscila con los movimientos respiratorios, es que el tubo no está funcionando adecuadamente. En los casos en que se ha colocado un tubo de pequeño calibre, las variaciones con los movimientos respiratorios pueden ser muy difíciles de apreciar y en ocasiones para valorar la permeabilidad ha de

aspirarse con una jeringa a través del mismo. Debemos siempre evitar el acodamiento de las tubuladuras y que éstas hagan bucles largos, ya que ello puede impedir el drenaje.

Si hay coágulos en la porción extratorácica del drenaje, éstos pueden hacerse avanzar mediante el ordeño del tubo (comprimiendo el tubo desde la parte del enfermo hacia la parte distal del sistema). Si la obstrucción es intratorácica puede aspirarse el coágulo o disolverse con fibrinolíticos. Si no se consigue repermeabilizar el tubo, hay que retirarlo, puesto que es ineficaz y es una vía de entrada de gérmenes al espacio pleural.

Cuando, en ausencia de aspiración, hay burbujeo a nivel de la cámara del sello de agua, generalmente indica la existencia de una fuga aérea persistente desde el pulmón al espacio pleural. Si no se aprecia con la respiración espontánea hay que pedirle al paciente que realice una espiración forzada o una maniobra de Valsalva. Si el paciente está con aspiración, ésta hay que desconectarla previamente. La succión puede emplearse o no, aunque ésta es necesaria en enfermos con fuga aérea tan importante que impide la expansión pulmonar. La cámara de control de succión debe llenarse de agua hasta el nivel adecuado siempre que sea necesario. Hay que tener en cuenta que cuanto más fuerte sea la aspiración central, antes se evapora el agua de la cámara de control de succión, ya que el burbujeo es mayor. Para disminuir el nivel de ruido de la cámara de succión, sólo hay que bajar la intensidad de la aspiración central.

#### ***1.8.4. Criterios de retirada del drenaje pleural.***

El drenaje pleural es un dispositivo que se emplea cuando la presión negativa de la cavidad torácica ha desaparecido debido a la presencia de aire o líquido en la cavidad pleural. Este es el caso del neumotórax, en el que aparece aire en el espacio pleural, o el derrame donde lo que aparece es líquido pleural en exceso. Sería lógico afirmar que si estas son las causas de inserción de un drenaje torácico, la retirada del mismo debiera llevarse a cabo cuando esos procesos estén resueltos. Sin embargo, el consenso desaparece a la hora de establecer el momento específico de su retirada.

Las recomendaciones de la Sociedad Belga de Neumología<sup>(69)</sup> aconsejan la retirada del drenaje en caso de neumotórax cuando la fuga de aire ha cesado y el pulmón está completamente reexpandido. También señala que en caso de que exista duda acerca de la total reexpansión puede clamparse el drenaje y hacer una radiografía posteroanterior (PA) de tórax para comprobar que no hay neumotórax. Por otra parte, en su guía señalan que esta última recomendación se basa en una evidencia de grado D, es decir, es un consenso de expertos, que aporta muy bajo nivel de evidencia.

Sin embargo, en la *Guía Británica para la inserción del drenaje pleural*<sup>(119)</sup> afirman que en casos de neumotórax el tubo no debería ser clampado antes de su retirada. En ese sentido, exponen que el clampaje no previene recurrencias de neumotórax, además que si por error se clampara un drenaje en un paciente con fuga aérea activa, es altamente probable que éste se complicara gravemente con un neumotórax a tensión.

Así mismo, en la *Guía Británica para el manejo del neumotórax*, determinan que los resultados obtenidos tras la retirada del drenaje son semejantes tanto si éste ha sido clampado previamente como si no<sup>(99;204)</sup>. Pero, también añaden que muchos especialistas aún apoyan el uso del clampaje previo a la retirada del drenaje argumentando que de esta manera podrían detectarse pequeñas fugas de aire intermitentes que no se detectan en el momento de ver al paciente<sup>(99)</sup>.

Por otra parte, Noppen<sup>(161)</sup> afirma que el tubo torácico puede ser retirado cuando el pulmón está totalmente reexpandido y no hay señales de fuga aérea durante al menos 12 horas. Pero esta consideración es de poca utilidad ya que la evaluación de la fuga aérea en estos pacientes raramente se hace antes de 24 horas.

Según los criterios de la American College of Chest Physicians (ACCP) sobre el *Manejo del neumotórax espontáneo*<sup>(22)</sup>, el 53% de los expertos reunidos no abogan por el clampaje del drenaje para detectar fuga aérea intermitente. Sin embargo, el 47% restante sí claman el drenaje durante 4 horas en un paso previo a su retirada. En esta misma guía también se refieren a la actuación a seguir en el caso de los drenajes pleurales post cirugía torácica. A éste respecto un 41% de los especialistas nunca

clamparían el drenaje antes de su retirada mientras el porcentaje restante sí lo haría, pero un tiempo mayor que en el caso del neumotórax, oscilando entre 5 a 12 horas.

Baumann<sup>(20)</sup> también señala estas diferencias en la práctica clínica. Así, especifica que en general los neumólogos americanos son partidarios del uso del clampaje argumentando la posibilidad de pasar por alto pequeñas fugas aéreas casi insignificantes. Por otro lado, los cirujanos torácicos americanos y los neumólogos y cirujanos torácicos británicos en su mayoría no emplean el clampaje.

La gran mayoría de las publicaciones actuales sobre el tema hacen referencia al caso del neumotórax, siendo muy pocas las relacionadas con otras patologías<sup>(6;183)</sup>.

Tras una lobectomía, Mackenna<sup>(137)</sup> recomienda la retirada del drenaje cuando hay una pérdida de líquido menor de 300 ml en 24h. Sin embargo, Cerfolio lo retira cuando el volumen de drenado es inferior a 450 ml en 24 horas. Baumann<sup>(21)</sup> recomienda su retirada cuando el volumen es de 200 ml o menor.

En referencia al empiema, Klopp et al<sup>(111)</sup> recomiendan un tratamiento preferiblemente mediante la inserción de un drenaje pleural, aconsejando una retirada del mismo lo más precoz posible dado que así se garantiza una recuperación clínica mucho más rápida sin detrimento en la resolución del empiema.

Pero también hay situaciones más concretas en las que parece algo más estandarizado el momento de retirada del drenaje pleural. Así, en el caso de un drenaje colocado en el transcurso de una pleurodesis, Goodman<sup>(90)</sup> determina que la retirada del drenaje en las 24 horas siguientes al talcaje no sólo no aumenta la mortalidad respecto a la retirada más tardía, sino que además reduce considerablemente la estancia hospitalaria.

En España como en otros países existe un gran número de médicos que prefieren clampar el drenaje antes de la retirada, 47% en el panel de expertos de la ACCP<sup>(22;52)</sup> por la posibilidad de detectar fugas pequeñas o intermitentes y así evitar la necesidad de colocar un nuevo drenaje. Se debe tener en cuenta que esta maniobra es potencialmente peligrosa y por tanto debe realizarse solo bajo supervisión de personal sanitario

entrenado, para desclampar si fuera necesario. En cualquier caso, este clampaje no debería mantenerse más de 6-12 horas<sup>(22)</sup>.

Es decir, la retirada del drenaje pleural en el neumotórax está claro que debe ser tras la resolución de la fuga de aire, con una radiografía de tórax que confirme la reexpansión del pulmón afecto. Sin embargo, no existe ninguna recomendación clara en la fecha que determine el momento exacto de esta retirada en otras situaciones, ni la necesidad real de clampaje o no del drenaje, o la utilidad de la aspiración a través del mismo.

## **1.9.- APLICACIÓN DE LOS SISTEMAS DE DRENAJE DIGITAL**

Como señalábamos anteriormente, la mayoría de las intervenciones quirúrgicas que afectan al espacio pleural precisan de la colocación de un drenaje torácico y éste, debe ser mantenido al menos en el postoperatorio inmediato para facilitar la evacuación de líquido y aire del espacio pleural y de esta manera mantener la presión negativa dentro del mismo que permita la reexpansión pulmonar<sup>(119)</sup>. Pero el empleo de drenajes torácicos no es exclusivo del postoperatorio, hay otras situaciones en las que se altera la presión intrapleural, que requieren la inserción de un drenaje torácico para su resolución<sup>(94;238)</sup>.

Hasta hace no mucho, los drenajes pleurales solían conectarse a sistemas de recolección con nivel de sellado de agua. Estos dispositivos permiten evaluar la cantidad de líquido drenado y sus características, así como la fuga de aire que se produce en el momento de la evaluación. Son sistemas estáticos y analógicos, cuyo análisis se basa en la observación para determinar la presencia o no de burbujas en una cámara. De ello podemos deducir la gran carga subjetiva de este proceso, con la consiguiente subjetividad en la toma de decisiones derivada de ésta.

Sin embargo, en la actualidad existen dispositivos de drenaje pleural con sistemas digitales de monitorización de fuga aérea y presiones pleurales. Este tipo de



sistemas aportan objetividad a esa observación subjetiva inicial, determinando valores más consistentes y precisos a la hora del manejo del paciente ingresado con un drenaje pleural. Los dispositivos de estas características dan valores continuos de monitorización de fuga aérea y presión pleural, con lo que cambiamos una exploración puntual en el tiempo por una monitorización continua de esos valores, y de esta manera disminuimos el grado de incertidumbre asociada a la observación única e incrementamos la fiabilidad de la observación.

Debemos señalar que la fuga aérea prolongada (FAP) a través del drenaje torácico es una de las causas más frecuentes de retraso del alta hospitalaria en el postoperatorio de las resecciones pulmonares<sup>(19)</sup>.

Además, uno de los factores determinantes en la variación de la estancia media de los pacientes operados es la opinión del cirujano, y, la influencia es tan importante que algunos autores recomiendan identificar los elementos que afectan la variabilidad en la práctica clínica entre los miembros del equipo quirúrgico para reducir la estancia<sup>(82)</sup>, y mejorar la concordancia en la toma de decisiones. Ello es debido a que en la literatura no encontramos consenso para determinar el momento de retirada del drenaje pleural, siendo muy variado lo publicado al respecto según los autores<sup>(21;90;111;137)</sup>.

En un trabajo presentado previamente<sup>(81;81)</sup>, veíamos que en un servicio formado por cirujanos con nivel de experiencia comparable, el empleo de dispositivos de drenaje pleural analógicos implicaba variabilidad interobservador en la toma de decisiones para la retirada del drenaje pleural, partiendo de criterios predeterminados para su extracción. Así mismo, comprobamos que con la implementación de sistemas digitales, esa diferencia interobservador se disminuía en un grado considerable (índice kappa 0.37 a 0.88).

Los dispositivos digitales de cuantificación de fuga aérea permiten estandarizar la observación de la fuga, puesto que con ellos conocemos el estado de la fuga en las horas previas a la lectura y no exclusivamente el momento concreto de la lectura, y por lo tanto, todos los cirujanos tendrán una misma apreciación de las últimas horas de la evolución, y de esta manera disminuirémos la variabilidad inter observador.

Existen diferentes sistemas de drenaje digital. Thopaz (Medela, Switzerland) y Atmos (Atmosmed, Allentown, PA, USA) son los únicos disponibles en este momento que determinan cuantificación de fuga aérea y determinación de presiones intrapleurales. Para llevar a cabo el trabajo que aquí se presenta, empleamos otro dispositivo, Digivent (Millicore, Sweden), que en la actualidad no está disponible. Existen otros dispositivos semejantes que pueden conectarse a un dispositivo convencional o a una válvula de Heimlich, aunque eran experimentales, como es el caso de Airfix (University of Technology, Graz, Sweden).

Con el resultado de la evaluación de todos estos dispositivos encontramos diferentes trabajos publicados. El primero de ellos, publicado en 2006 por Anegg et al, utilizaba el Airfix en 204 pacientes sometidos a resecciones pulmonares, llegando a la conclusión de que las lecturas del nuevo dispositivo eran más consistentes y la retirada del drenaje se realizaba de manera más eficaz que con los dispositivos analógicos.

El dispositivo Digivent ha sido empleado en varios trabajos publicados. El primero de ellos fue el de Cerfolio et al<sup>(52)</sup> en 2008, determinando que con este sistema la retirada del drenaje se realizaba antes y se acortaba la estancia media hospitalaria. Encontramos también trabajos de este grupo, al que ya hemos hecho referencia en el que Varela et al<sup>(81;224)</sup> hallaban un menor grado de variabilidad entre el staff que realizaba las lecturas. Brunelli<sup>(45)</sup> posteriormente apoyaba los hallazgos de Cerfolio.

En 2009, Cerfolio<sup>(54)</sup> utilizaba el dispositivo Thopaz, anteriormente comentado, con resultados similares al estudio previo realizado con Digivent: retirada precoz del drenaje pleural y alta hospitalaria precoz.

Ya hemos mencionado el hecho de que los sistemas de drenaje pleural habituales son de tipo analógico. Sin embargo, son muchos los parámetros clínicos que en la actualidad se monitorizan mediante diferentes dispositivos digitales. Éste es el caso de la presión intracraneal, la telemetría y la saturación de oxígeno entre otros. Ello permite extraer escalas y diferentes gráficas comparativas de la evolución del enfermo. De la misma manera, si monitorizamos con un sistema digital la fuga aérea, nos permitirá hacer un análisis continuo y comparativas entre diferentes días de evolución. Así

podremos determinar si la fuga aérea permanece estable, se va resolviendo con los días o aumenta cuantitativamente.

Pero debemos matizar el hecho de que el sistema digital de cuantificación de fuga aérea empleado en este estudio resulta económicamente más caro que los dispositivos analógicos convencionales. Es decir, debemos estudiar la eficiencia del uso del sistema digital antes de su implementación, dado que sus beneficios clínicos ya han sido demostrados.

## **1.10.- BASES TECNOLÓGICAS DE LOS SISTEMAS DE MONITORIZACIÓN DE LA PRESIÓN PLEURAL**

Una de las innovaciones que van implementándose poco a poco en el campo de la cirugía torácica es el empleo de diferentes dispositivos digitales tal y como hemos señalado en diferentes apartados de esta introducción. Estos dispositivos aportan lecturas mucho más precisas de parámetros conocidos hasta ahora de forma muy somera.

Así, el dispositivo de drenaje pleural Digiven incorpora 2 sensores electrónicos con batería, uno de los cuales cuantifica el flujo aéreo y el otro la presión. Dichos sensores están integrados en un Sistema Microelectromecánico (Micro-electromechanical-system o MEMS) que integra elementos electromecánicos y sensores en un sustrato común de silicona fabricado con sistemas de microtecnologías.

Como ya hemos señalado, el dispositivo empleado en este trabajo, se basa en un tipo de microtecnologías llamado Sistemas Microelectromecánicos o MEMS (Microelectromechanical Systems). La tecnología MEMS<sup>(132)</sup><sup>(247)</sup> se basa en el empleo de metodologías especiales para el tratamiento de diferentes materiales para dar a éstos la estructura adecuada con dimensiones microscópicas. La base principal de este tipo de tecnología son los circuitos integrados (IC), y de hecho, al igual que éstos, muchos de los MEMS emplean placas de silicio, con algunos de los procesos de fabricación semejantes a los de los IC. En un principio ambos sistemas eran muy semejantes, pero

según se han ido desarrollando los MEMS las diferencias con los IC son más significativas.

Las claves de la tecnología MEMS son tres<sup>(84)</sup>. Por una parte, la capacidad de depositar finísimas capas de material en un sustrato determinado. En segundo lugar, realizar la impresión de modelos predeterminados sobre esos materiales depositados, y por último grabar esos modelos de forma que queden integrados en el material.

Como es lógico, el material empleado como base de la fabricación puede ser muy variado. Así, podemos encontrar el Silicio, como uno de los más populares (a semejanza de los circuitos integrados, tal y como señalábamos anteriormente), siendo también el utilizado en la fabricación del dispositivo Digiven. Ello se debe a la facilidad de obtención y su bajo coste y gran capacidad para incorporar funcionalidad electrónica. Su propiedad física más significativa es el hecho de cumplir la ley de Hooke de forma casi perfecta (Ley de Hooke: *el alargamiento unitario que experimenta un material elástico es directamente proporcional a la fuerza aplicada*), que implica que casi no presenta disipación de energía, con movimientos altamente repetibles que aportan una gran fiabilidad a este material, y con una duración de vida de servicio de billones o trillones de ciclos sin romper.

Esta tecnología se ha empleado en Medicina en sensores de presión pleural, o de presión arterial. Aunque resulta curioso, que estos mismos sensores de presión empleados con finalidad médica sean idénticos a los sensores de presión empleados en neumáticos de automóviles.

Pero esta tecnología no es exclusiva de dispositivos aplicados al ámbito de la Medicina. De hecho son múltiples y muy variadas las aplicaciones que encontramos de este tipo de tecnología, y que se utilizan en la vida diaria. Tal es el caso de las impresoras de inyección de tinta, que utilizan piezoeléctricos o burbuja térmica de eyección para depositar la tinta sobre el papel.

Así mismo, también forman parte de los acelerómetros en los automóviles modernos para un gran número de finalidades, entre ellas el despliegue de colchón de aire (airbag) en las colisiones. O de los acelerómetros en dispositivos de electrónica de

consumo, tales como controladores de juegos (Nintendo Wii), reproductores multimedia personales y teléfonos móviles (Apple iPhone) y una serie de Cámaras Digitales (varios modelos Canon Digital IXUS). También se usa en ordenadores para estacionar el cabezal del disco duro cuando es detectada una caída libre, para evitar daños y pérdida de datos.

Estos dispositivos incluso se han empleado con fines deportivos y lúdicos, como en el caso del Adams Golf DiXX Digital Instrucción Putter, que usa MEMS, concretamente un microsistema de navegación inercial para analizar los factores del movimiento del swing, incluyendo el camino, el tiempo, la velocidad y los niveles de vibración de la mano.

## **1.11.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO POR METODOLOGÍA BOOTSTRAP.**

### ***1.11.1. Introducción a la metodología bootstrap***

Para realizar el análisis estadístico de este trabajo hemos empleado la metodología bootstrap, uno de los métodos de remuestreo empleados en la inferencia estadística.

Este método es una técnica de simulación que reutiliza los datos observados para formar así un universo del que se pueden obtener múltiples muestras. Para ello, los datos muestrales se tratan como si constituyeran los datos de toda la población, es decir, se utilizan como el universo del que se extraerán muestras con reemplazamiento. Todo ello proporciona una aproximación adecuada de la distribución de los estimadores, para así poder describir sus propiedades muestrales, calcular intervalos de confianza y poder finalmente realizar contrastes de hipótesis. La metodología bootstrap está especialmente indicada en los casos en que los datos no siguen una distribución normal.

Pongamos un ejemplo: queremos datos del peso de la población mundial. Como no podemos pesar a toda la población, pesaremos una parte de ella, de esa muestra sacaremos solo una media, una desviación estándar, una varianza... y no podremos ver que variabilidad hay.

Si empleamos la metodología bootstrap, tendremos una muestra de  $n$  pesos sacados de una muestra inicial  $N$ , de la cual cada individuo puede ser seleccionado  $t$  veces. Si hacemos esto varias veces, tendremos múltiples muestras  $n_1, n_2...$  con estadísticos propios de cada una de ellas, y así veremos cómo se comporta la distribución.

### ***1.11.2. Aplicaciones bootstrap***

El procedimiento bootstrap es útil en la descripción de la distribución muestral de aquellos estimadores con propiedades muestrales desconocidas o difícilmente obtenibles por medios analíticos<sup>(97)</sup>. Esto es así gracias a que el bootstrap es independiente del tipo de distribución.

Otra de las aplicaciones del procedimiento bootstrap es el contraste de hipótesis. De hecho, esta metodología bootstrap se emplea en inferencia estadística para sustituir tests paramétricos, cuando los parámetros plantean dudas o cuando es imposible aplicar esos tests paramétricos porque precisan fórmulas extremadamente complicadas para el cálculo de errores estándar.

También está indicado su empleo cuando trabajamos con muestras de tamaño insuficiente para aplicar análisis de inferencia estadística, ya que una pequeña muestra la transforma en múltiples muestras.

La principal ventaja que aporta esta metodología es su sencillez, ya que su aplicación más directa es el cálculo de errores estándar e intervalos de confianza para estimadores como la odds ratio, coeficientes de correlación... Además, es un test que permite comprobar la estabilidad y credibilidad de los resultados<sup>(67)</sup>.

# **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

## **2.1. HIPÓTESIS**

La evolución de la presión intrapleurales en las primeras 24 horas tras la cirugía de resección pulmonar tipo lobectomía o bilobectomía permite predecir la duración de la fuga aérea postoperatoria.

## **2.2. OBJETIVOS**

### **2.2.1 OBJETIVO PRINCIPAL**

1. Desarrollar un modelo predictivo que ayude a decidir el momento de retirada del drenaje o alta hospitalaria tras la cirugía de lobectomía o bilobectomía.

### **2.2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS**

1. Estudiar el efecto de la Presión espiratoria en la fuga aérea postoperatoria.
2. Estudiar el efecto de la Presión inspiratoria en la fuga aérea postoperatoria.
3. Estudiar el efecto de la Presión diferencial en la fuga aérea postoperatoria.
4. Estudiar la relación entre la fuga aérea prolongada y la presencia de EPOC.
5. Estudiar la relación entre la fuga aérea prolongada y el valor de DLCO preoperatorio.



# **MATERIAL Y MÉTODO**

### **3.1. DISEÑO Y ENTORNO CLÍNICO**

Estudio observacional prospectivo desarrollado en un hospital universitario.

### **3.2. RECOGIDA DE DATOS**

#### ***3.2.a. Criterios de inclusión de pacientes.***

Se han incluido en el estudio todos los pacientes intervenidos de forma programada y consecutiva sometidos a resección pulmonar, tipo lobectomía o bilobectomía.

#### ***3.2.b. Criterios de exclusión***

Sin embargo, no se han incluido en el estudio los casos siguientes:

- Pacientes que no cumplieran los criterios de operabilidad y resecabilidad establecidos en las Guías de práctica clínica europeas (Anexo 3).
- Necesidad de ventilación mecánica postoperatoria.
- Necesidad de reintervención debido a hemorragia o por cualquier otra causa antes de la retirada del drenaje.

### **3.3. CUIDADOS PERIOPERATORIOS**

#### ***3.3.a. Cuidados preoperatorios***

Todos los pacientes fueron sometidos a un programa preoperatorio de optimización del tratamiento médico, mejora de los hábitos físicos y de alimentación. Se recomendó la abstinencia tabáquica al menos 8 semanas antes de la cirugía. Se entrenaron en un programa de fisioterapia respiratoria, que incluyó ejercicios de miembros superiores e inferiores, respiración diafragmática y respiración costal, espirometría incentivada y otras medidas como el drenaje postural y reeducación de la tos.

### **3.3.b. Técnica quirúrgica**

Durante la inducción anestésica se colocó a todos los pacientes un catéter de analgesia regional (epidural torácico o paravertebral) para el control del dolor que se retiró a las 48 horas de la cirugía. El abordaje quirúrgico empleado fue tipo minitoracotomía videoasistida. Para la sección de las estructuras vasculares, bronquiales y el parénquima pulmonar, se emplearon suturas mecánicas tipo Endopath ETS Flex 45 sin refuerzo, con carga de 2,5, 3.5 o 4.8 milímetros según el tipo de tejido a seccionar.

De forma rutinaria se comprobó la hemostasia y aerostasia. Para determinar el grado de aerostasia intracampo<sup>(65)</sup> empleamos la escala de Macchiarini<sup>(131)</sup>. Según dicha escala, el parénquima restante se sumerge en suero fisiológico y se ventila el pulmón progresivamente con una presión de 25 cm H<sub>2</sub>O, clasificando la fuga como grado 0 si no existe salida de burbujas; grado 1 si se forman un número contable de burbujas; grado 2 si es una pequeña corriente de burbujas; y grado 3 si son burbujas coalescentes. Cuando de esta manera se evidencia fuga aérea grado 3, completamos la aerostasia con la aplicación de un sellante sintético. Invariablemente se colocó un único drenaje pleural en el acto quirúrgico que se conectó a un sistema de recolección digital (DigiVent™ Millicore AB system).

### **3.3.c. Cuidados postoperatorios**

Todos los pacientes recibieron los siguientes cuidados:

1. Continuación del programa de fisioterapia.
2. Prevención y tratamiento de la retención de secreciones mediante: a) correcta hidratación; b) humidificación de la vía aérea; c) tratamiento broncodilatador si era necesario; d) fibrobroncoscopia tan pronto se diagnosticó la presencia de atelectasia.
3. Se colocó una cánula de minitraqueotomía tipo Mini-Trach<sup>®</sup> II de Portex o similar, en pacientes con riesgo elevado de atelectasia por hipersecreción mucosa secundaria a broncopatía crónica o atelectasia recidivante establecida.

4. Analgesia: El catéter (epidural torácico o paravertebral) colocado antes de la inducción anestésica, se mantuvo durante las primeras 24-48 horas tras la intervención. El mantenimiento de la analgesia durante y posteriormente a la cirugía se realizó mediante una perfusión continua de Ropivacaína al 0,2% con Fentanilo (2 µgr/ml) en los bloqueos epidurales y sin Fentanilo en los paravertebrales. Además, se utilizó morfina intravenosa durante las primeras 24 horas como analgesia de rescate. Transcurridas las primeras 24 horas, se sustituyó la morfina intravenosa por AINES y paracetamol oral según protocolo.

Según el curso postoperatorio, se procede a la retirada del drenaje pleural cuando cesa la fuga aérea, y tras ello, los pacientes son dados de alta a lo largo de las 24 horas siguientes. Aquellos pacientes que presentan fuga aérea a partir del quinto día postoperatorio, son dados de alta hospitalaria con drenaje torácico conectado a sistema Express Mini® y antibioterapia profiláctica con cefalosporinas de 2ª generación según la recomendación de Cerfolio et al<sup>(54)</sup>, son evaluados en consulta externa semanalmente. Si en la evaluación semanal se comprueba ausencia de fuga aérea se realizará una radiografía simple de tórax, y si en ésta no se observan alteraciones significativas, se procede a la retirada del drenaje.

Los criterios de retirada del drenaje pleural empleados en este estudio son los siguientes:

- Ausencia de fuga aérea determinada por el dispositivo digital (se determina como tal flujo de fuga aérea menor de 10 ml/min durante 6 horas).
- Débito de drenaje pleural menor de 400 en 24 horas.
- Obstrucción del drenaje pleural, sin neumotórax importante.

Durante el ingreso hospitalario, el drenaje pleural colocado en la cirugía se conectó a un sistema de recolección digital (DigiVent™ Millicore AB system). Este sistema de drenaje torácico que hemos utilizado incorpora un sensor electrónico desechable con dos componentes, uno para medir el flujo de aire y otro que mide la presión intrapleural. También presenta una pantalla LCD que muestra en tiempo real la presión instantánea pleural y la fuga de aire (ml/min) de 1, 3 y 6 horas previas. Además

los datos pueden ser almacenados para su posterior análisis y permite la monitorización de las presiones intrapleurales de forma continua.

Para este trabajo recogimos el valor de la presión intrapleural inspiratoria y espiratoria de forma continua en el tiempo, seleccionando los datos obtenidos durante las primeras 24 horas del seguimiento para realizar el estudio aquí presentado. Posteriormente se hizo el seguimiento de los pacientes para determinar las complicaciones que sufrían y el grado de fuga aérea.

No tomamos en cuenta en el análisis las primeras horas tras la cirugía, dada la gran variabilidad observada.

### **3.4. VARIABLES ANALIZADAS**

#### ***3.4.a. Variable dependiente***

La variable dependiente analizada es la duración de la fuga aérea postoperatoria medida en días. Para ello el dispositivo empleado (DigiVent™ Millicore AB system), proporciona la fuga aérea en mililitros por minuto (ml/min).

La fuga aérea postoperatoria se clasificará como:

- Fuga aérea prolongada (FAP): cuando existe fuga aérea durante más de 5 días.
- Fuga aérea no prolongada: cuando dicha fuga dura menos de 5 días.

Se considera fuga prolongada aquella que dura más de 5 días, porque ésta es la estancia media hospitalaria en este servicio.

Intuitivamente y en función de esta variable, se dividirán a priori los pacientes en 3 grupos:

- T0: Pacientes sin fuga aérea.
- T1: Pacientes con fuga aérea transitoria que cede en los 5 primeros días tras la cirugía.
- T2: Pacientes con FAP (durante más de 5 días del postoperatorio).

### **3.4.b. Variables independientes**

#### **3.4.b.1. Variables cualitativas**

- Sexo: Varón o mujer.
- EPOC: Paciente con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica que cumple los criterios de Gold<sup>(174)</sup>.
- Tipo de resección pulmonar: Se han considerado varias categorías: lobectomía superior derecha (LSD), lobectomía media (LM), lobectomía inferior derecha (LID), lobectomía superior izquierda (LSI), lobectomía inferior izquierda (LII), bilobectomía superior (LSD + LM), bilobectomía inferior (LM + LID).
- Necesidad de reinserción de un drenaje pleural: Registrar si fuera necesario colocar un nuevo drenaje pleural tras la retirada del drenaje pleural colocado en el acto quirúrgico.

#### **3.4.b.2. Variables cuantitativas**

- Presión intrapleural: Es la presión existente en el espacio presente entre la pleura visceral y la pleura parietal. Hemos analizado diferentes determinaciones de la misma a lo largo del ciclo respiratorio. El dispositivo empleado para el trabajo (DigiVent™ Millicore AB system), mide la fuga aérea en mililitros por minuto (ml/min) y la monitorización continua de la presión intrapleural durante las primeras 24 horas (1440 minutos). Estos datos se descargaron de forma numérica y gráfica del software de dicho dispositivo tras ser retirado de cada paciente, para su posterior análisis.
- Presión espiratoria máxima: es la presión intrapleural máxima en el ciclo espiratorio. Unidad de medida: cmH<sub>2</sub>O.
- Presión inspiratoria máxima: es la presión intrapleural máxima en el ciclo inspiratorio. Unidad de medida: cmH<sub>2</sub>O.
- Presión espiratoria mínima: es la presión intrapleural mínima en el ciclo espiratorio. Unidad de medida: cmH<sub>2</sub>O.
- Presión inspiratoria mínima: es la presión intrapleural mínima en el ciclo inspiratorio. Unidad de medida: cmH<sub>2</sub>O.

- Presión diferencial: Es la diferencia entre la presión máxima y la presión mínima. Unidad de medida: cmH<sub>2</sub>O

- Edad: Es la edad en años del paciente en el momento de la cirugía. Se ha calculado automáticamente restando la fecha de intervención y la fecha de nacimiento, que son las variables que figuran en la base de datos.

- FEV<sub>1</sub>: A todos los pacientes se les realiza una espirometría previa a la cirugía, en la que se calcula el volumen máximo espirado en el primer segundo de una espiración forzada.

- DLCO: Es la capacidad de transferencia del monóxido de carbono, considerándose normal un valor superior a 80%. Registramos dicho valor recogido en la base de datos. Cuando hablemos de DLCO nos referimos al dato de la misma tras aplicar la corrección de Cotes-Chinn.

### 3.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

#### *3.5.a. Análisis descriptivo de las variables independientes*

Previamente al estudio de su influencia sobre la variable dependiente se han calculado los estadísticos de tendencia central (media y mediana) y dispersión (desviación típica y varianza).

Con los valores de presiones intrapleurales espiratorias, inspiratorias y medias se ha calculado la media de todas ellas en las 24 horas y en las primeras 12 horas y siguientes 12 horas. De la misma manera, se ha calculado el incremento absoluto y relativo de la media en cada uno de los 2 tramos para cada tipo de presión medida.

#### *3.5.b. Correlación entre las variables independientes y la variable dependiente: análisis multivariante*

Para construir un modelo de regresión logística por pasos, se han utilizado las variables continuas en las que se encontró diferencia entre las medias. Sólo se han incluido las variables cuya influencia tuviera una  $p < 0,05$  en el test de Wald.

Se ha empleado un modelo de regresión logística multinomial, con el análisis de los 3 grupos de fuga aérea en función de los valores de presión intrapleurales. También empleamos un modelo de regresión logística binomial en el que se agrupan los grupos T0 y T1, como veremos desarrollado en los resultados.

Para determinar la bondad del modelo estadístico y su robustez se realiza un análisis de replicación tipo bootstrapping, buscando contrarrestar el hecho de que el tamaño muestral no sea excesivamente grande. Dicha metodología bootstrapping se aplica a ambos modelos de regresión realizando 1000 repeticiones, y fijando la secuencia de aleatorización 123456, para poder asegurar que cada modelo puede reproducirse exactamente por cualquier investigador independiente.

### ***3.5.c. Criterios de aceptación de modelos.***

Los modelos aceptados deben cumplir dos condiciones:

- Un intervalo de confianza del 95%, con un p-valor asociado menor de 0.05.
- Correlación clínica del coeficiente del modelo de regresión: cuanto mayor es el coeficiente (y con signo positivo), mayor es la probabilidad de complicaciones, mientras que cuanto menor es el resultado del coeficiente, menor es la probabilidad de complicaciones asociadas.

### ***3.5.d. Análisis Receiver Operating Characteristic (Curvas ROC).***

Una vez determinadas las variables cuantitativas significativas, se realiza análisis *Receiver Operating Characteristic* (ROC), empleando la sensibilidad y 1-especificidad para cada uno de los valores. La finalidad de dicho análisis es determinar el valor de corte más adecuado de las variables, que implique la mayor sensibilidad y especificidad predictiva de fuga aérea prolongada (FAP). Es decir, mediante este análisis obtendremos un valor que tomaremos de referencia para clasificar a los pacientes de forma predictiva en pacientes con y sin FAP. El valor predictivo de la variable se estimará el área bajo la curva (AUC), con valores asociados de intervalo de confianza al 95% (IC 95%) y significación estadística (p-valor). Para determinar el mejor punto de corte utilizamos el método del índice de Youden (Sensibilidad + Especificidad - 1)<sup>(26)</sup>. Tras obtener este punto de corte clasificamos a los pacientes en 4 grupos: verdaderos positivos, verdaderos negativos, falsos positivos y falsos negativos



según la clasificación predictiva a partir del valor de corte se corresponda o no con la situación real del paciente.

### **3.6. PAQUETE ESTADÍSTICO UTILIZADO**

Stata 10.0. (StataCorp. 2007. College Station, TX: StataCorp LP).

SPSS 15.0.1 (IBM-SPSS. 2006. SPSS Inc)

### **3.7. ASPECTOS ÉTICOS**

Los pacientes fueron informados de los objetivos del estudio y se les invitó a firmar un documento de consentimiento informado. El Comité de Ética de investigación local aprobó el protocolo de estudio.

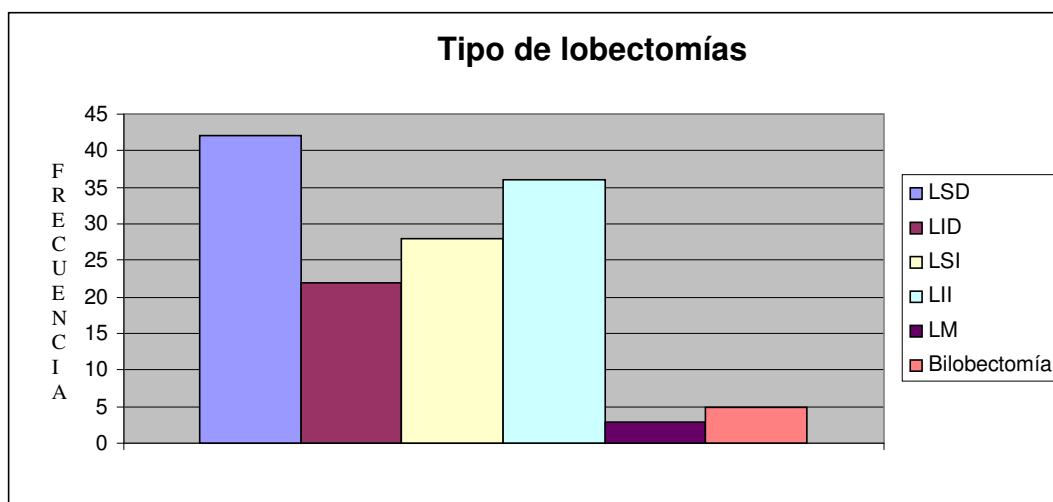
# **RESULTADOS**

## 4.1. POBLACIÓN ESTUDIADA

Han tomado parte en el estudio 136 pacientes que cumplían los criterios de inclusión anteriormente descritos. El diagnóstico por el que todos los pacientes fueron sometidos a este tipo de cirugía fue Carcinoma de pulmón no microcítico (CPNM).

### 4.1.a. Análisis descriptivo

Esta población presentaba una edad comprendida entre los 20 y 84 años con una media de 65.54 años y una desviación típica de 11,085. Fueron sometidos a resección pulmonar mayor: LII 36 pacientes (26,5%), LSI 28 pacientes (20,6%), LM 3 pacientes (2,2%), LID 22 pacientes (16,2%), LSD 42 pacientes (30,9%), Bilobectomía 5 pacientes (3,7%). A continuación presentamos una gráfica explicativa.



Gráfica 1. Tipos de lobectomía.

En la siguiente tabla presentamos la prevalencia de EPOC en la población estudiada, según los criterios GOLD (Anexo I).

	Frecuencia	Porcentaje
No EPOC	77	56,61
Clase I (>60%)	47	34,55
Clase II (40-59%)	12	8,82

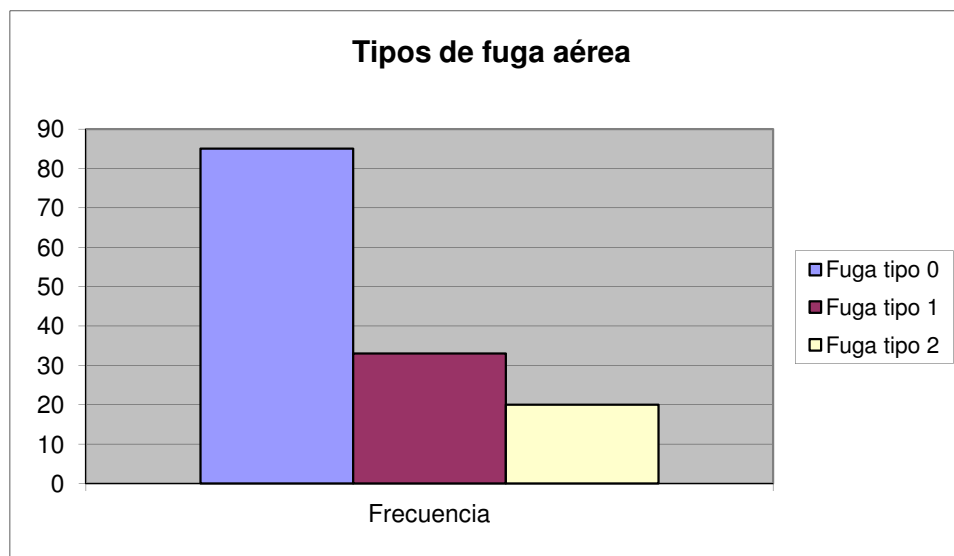
Tabla 1. Pacientes EPOC según escala GOLD.

En cuanto al análisis descriptivo del resto de las variables estudiadas, hallamos los siguientes resultados:

	MEDIA	DESVIACIÓN TÍPICA	VARIANZA
<b>Edad</b>	65,47	11,09	12,11
<b>FEV1 (%)</b>	87,36	20,27	410,77
<b>FEV1/FVC</b>	71,24	10,56	111,59
<b>DLCO</b>	83,77	19,65	386,03
<b>Flujo de aire (ml/min)</b>	58,82	437,94	191798,35
<b>Máxima presión pleural (cmH2O)</b>	-4,27	8,3	68,91
<b>Mínima presión pleural (cmH2O)</b>	-20,89	10,13	102,63

Tabla 2. Análisis descriptivo de variables cuantitativas.

Si atendemos a la clasificación de los pacientes según el tipo de fuga aérea, existen 85 (61,6%) pacientes que pertenecen al grupo de fuga tipo 0 (aquellos con fuga autolimitada que desaparece en 24 horas), 33 (23,9%) presentan fuga tipo 1, y 20 (14,5%) tienen fuga tipo 2. A continuación presentamos los datos en una gráfica.



Gráfica 2. Tipos de fuga aérea.

La mayoría de los pacientes pertenecen al grupo de fuga tipo 0, es decir aquellos cuya fuga aérea postoperatoria cede espontáneamente en las primeras 24 horas tras la intervención quirúrgica.

Parece interesante conocer si existe alguna relación entre el desarrollo postoperatorio de fuga aérea prolongada (FAP) y el antecedente de EPOC, ya que fisiológicamente los pacientes EPOC asocian una alteración estructural en el parénquima pulmonar. En la siguiente tabla presentamos la relación entre el tipo de fuga y la presencia de EPOC:

			EPOC		Total
			SI	NO	
Tipo de fuga	Tipo 0	Recuento	29	54	83
		% de Tipo de fuga	34,9%	65,1%	100,0%
	Tipo 1	Recuento	17	16	33
		% de Tipo de fuga	51,5%	48,5%	100,0%
	Tipo 2	Recuento	13	7	20
		% de Tipo de fuga	65,0%	35,0%	100,0%
Total	Recuento	59	77	136	
	% de Tipo de fuga	43,4%	56,6%	100,0%	

Tabla 3. Tabla de contingencia con los tipos de fuga aérea y la presencia o no de EPOC.

Al efectuar el análisis Chi-cuadrado de Pearson en esos datos, obtenemos un valor Chi de 7,102, con un p-valor de 0,029. Ésto quiere decir que *existen diferencias significativas entre los diferentes tipos de fuga y la presencia o ausencia de EPOC*.

Posteriormente estudiamos la relación entre el tipo de fuga y la presencia de EPOC tras reagrupar la fuga aérea en 2 grupos: Fuga aérea no prolongada T1' (T0+T1) y fuga aérea prolongada T2' (T2). La tabla de contingencia resultante sería la siguiente:

			EPOC		Total
			SI	NO	
Reclasificación de tipos fuga	T1'	Recuento	46	70	116
		% de Reclasificación de tipos fuga	39,7%	60,3%	100,0%
	T2'	Recuento	13	7	20
		% de Reclasificación de tipos fuga	65,0%	35,0%	100,0%
Total		Recuento	59	77	136
		% de Reclasificación de tipos fuga	43,4%	56,6%	100,0%

Tabla 4. Tabla de contingencia: Tipos de fuga aérea (reclasificación en 2 grupos) según presencia de EPOC.

Y realizamos el análisis Chi-cuadrado de Pearson,

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,461 (b)	1	,035		

Estos resultados confirman que los pacientes diagnosticados de EPOC tienen mayor grado de fuga aérea prolongada que aquellos pacientes que no están diagnosticados de EPOC.

A continuación analizamos si alguno de los tipos de lobectomía asocia mayor riesgo de desarrollo de fuga aérea prolongada posterior. Sin embargo, no se encuentra tal relación (Chi cuadrado 14,696 con p-valor de 0,144).

En la tabla 4 que ahora presentamos, mostramos la relación entre el tipo de fuga aérea y la DLCO de los pacientes. Hemos de señalar que 18 casos del estudio no se consideraron en este análisis, dado que no existían datos de DLCO preoperatoria. Al buscar fuentes de asociación entre ambas variables no encontramos relaciones significativas, con un p-valor de 0,084 (Chi cuadrado = 3,956).

			DLCO		Total
			normal	alterado	
Tipo de fuga	Tipo 0	Recuento	50	20	70
		% de Tipo de fuga	71,4%	28,6%	100,0%
	Tipo 1	Recuento	17	11	28
		% de Tipo de fuga	60,7%	39,3%	100,0%
	Tipo 2	Recuento	9	11	20
		% de Tipo de fuga	45,0%	55,0%	100,0%
Total	Recuento		76	42	118
	% de Tipo de fuga		64,4%	35,6%	100,0%

Tabla 5. Tabla de contingencia con los tipos de fuga aérea en relación a la alteración en DLCO.

A continuación presentamos la tabla de contingencia tras reagrupar a los pacientes según el tipo de fuga en subgrupo T1' (T0+T1) y T2' (T2).

			DLCO		Total
			normal	alterado	
Reclasificación de tipos fuga	T1'	Recuento	67	31	98
		% de Reclasificación de tipos fuga	68,4%	31,6%	100,0%
	T2'	Recuento	9	11	20
		% de Reclasificación de tipos fuga	45,0%	55,0%	100,0%
Total	Recuento		76	42	118
	% de Reclasificación de tipos fuga		64,4%	35,6%	100,0%

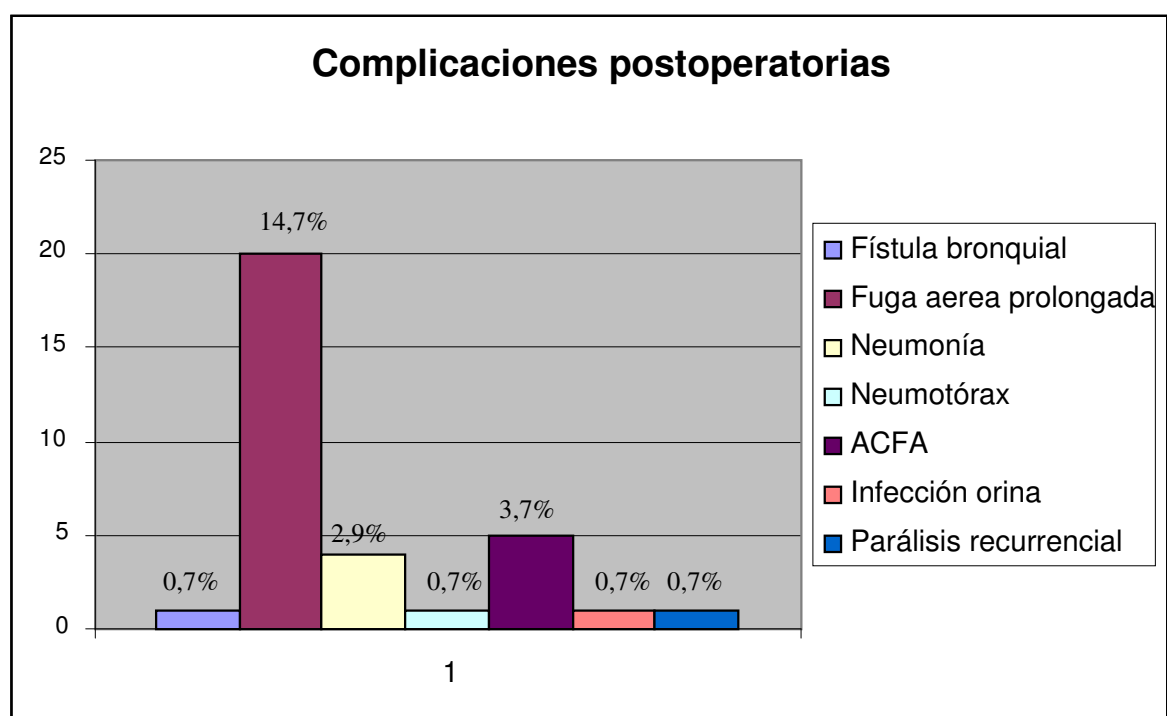
Tabla 6. Reclasificación tipos de fuga aérea relacionados a la alteración en DLCO.

El análisis de estos datos es el siguiente,

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,956	1	,047		

Dado el resultado significativo del análisis, podemos afirmar que los pacientes con una DLCO alterada tienen mayor probabilidad de pertenecer al grupo T2, es decir, presentar fuga aérea durante más de 5 días.

En la gráfica presentada a continuación, observamos las complicaciones postoperatorias. Destaca el hecho de que la complicación más frecuente es la fuga aérea, al igual que mencionaremos más adelante. Es por ello que parece importante desarrollar estrategias que permitan influir directamente en esta complicación. La mortalidad perioperatoria de cualquier causa en esta serie fue del 0%.



Gráfica 3. Complicaciones postoperatorias.

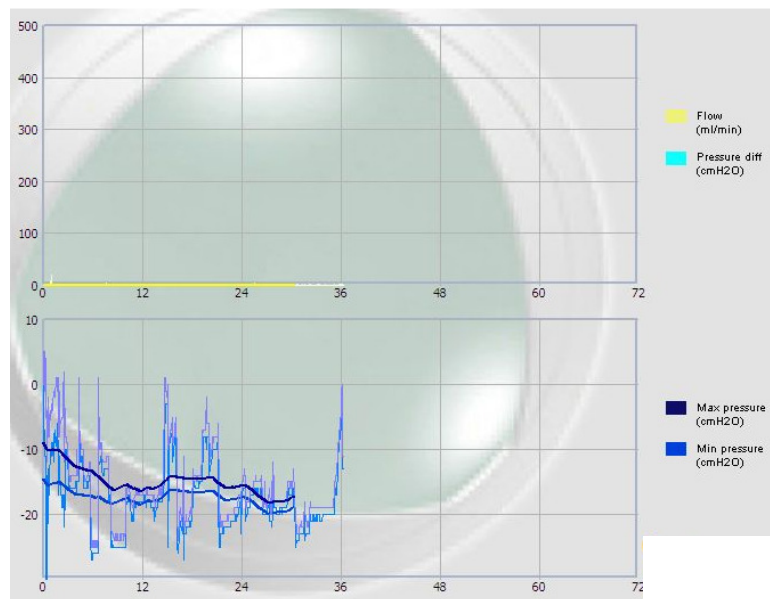


## 4.2. CREACIÓN DE NUEVAS VARIABLES

Inicialmente obtuvimos los datos de fuga aérea y presiones intrapleurales de cada paciente, de forma gráfica y cuantitativa. Con ello vimos que había 3 tipos de patrones a los que se podían ajustar todos los gráficos, de forma que se clasificaron en los 3 grupos ya mencionados:

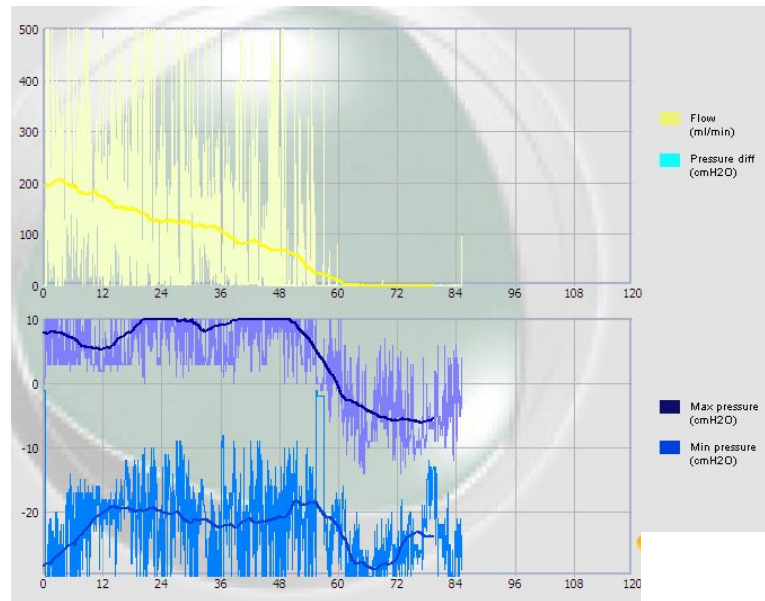
- T0: Pacientes sin fuga aérea.
- T1: Pacientes con fuga aérea transitoria que cede espontáneamente.
- T2: Pacientes con fuga aérea prolongada (durante más de 5 días del postoperatorio).

A continuación mostramos un ejemplo de gráfico de pacientes de cada grupo tal y como lo representa el software del dispositivo conectado al drenaje pleural.



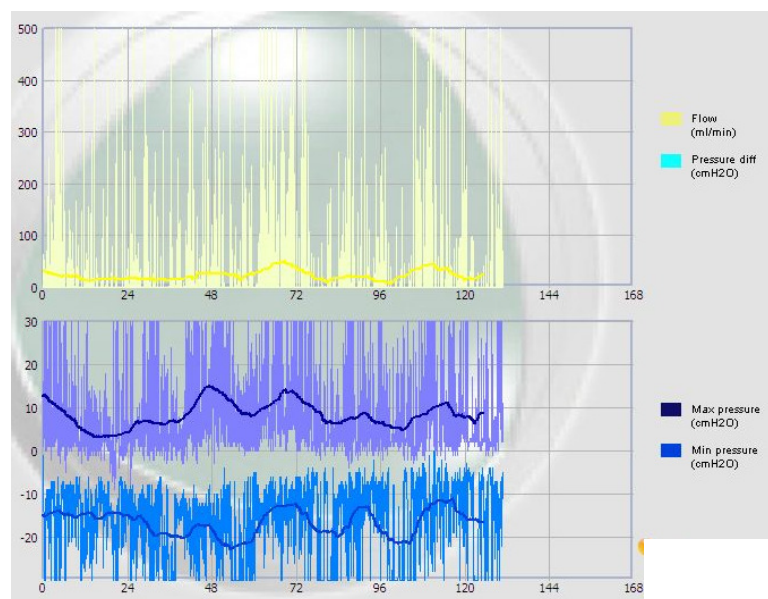
Gráfica 4. Fuga aérea- Presiones intrapleurales de un paciente del grupo T0.

Se trata de un paciente del grupo T0, (T0: Pacientes sin fuga aérea, según señalábamos en Material y Método). En la gráfica de flujo aéreo vemos que este es 0 casi desde el inicio, lo cual se corresponde con una gráfica de presiones siempre negativas, tal como vemos en la gráfica inferior.



Gráfica 5. Fuga aérea- Presiones intrapleurales de un paciente del grupo T1.

Éste otro paciente, pertenece al grupo T1 (T1: Pacientes con fuga aérea transitoria que cede en los 5 primeros días tras la cirugía, tal y como mencionábamos en el apartado Material y Método). En la parte superior observamos fuga aérea hasta las 60 horas y en la parte inferior vemos que las presiones espiratorias se mantienen en rango positivo hasta las 60 horas. A continuación, y coincidiendo con el cese de la fuga aérea las presiones pleurales se convierten en negativas.



Gráfica 6. Fuga aérea- Presiones intrapleurales de un paciente del grupo T2.

En este caso del grupo T2 (pacientes con fuga aérea prolongada, durante más de 5 días del postoperatorio) observamos en la parte superior fuga aérea hasta las 120 horas y en la parte inferior vemos que las presiones espiratorias son positivas durante todo el registro.

Si prestamos atención a los gráficos de presiones de los tres grupos, podemos apreciar que la diferencia entre los valores de presiones inspiratorias y espiratorias no es la misma en los tres grupos. Así, en el grupo T0 el incremento de las presiones no muestra parecido con el observado en los otros 2 grupos. De la misma manera, la amplitud de los valores de presión en el grupo T1 es mayor que en el grupo T2. A priori, desconocemos que haya alguna relación con el incremento de los valores de presiones, por ello crearemos variables nuevas orientadas a medir el incremento de presiones.

También se observa que el pico de máxima presión en los grupos T0 y T1 se produce aproximadamente a las 12 horas de la cirugía. Por tanto, dividiremos las 24 horas en dos periodos de 12 y estudiaremos:

- La variación de presiones entre las primeras 12 horas y las 12 horas siguientes.
- La variación de presiones entre las primeras 12 horas y las 24 horas totales.

Esta variación la observaremos:

- De forma absoluta:  $P_f - P_i$  (presión final menos presión inicial).
- De forma relativa:  $\frac{P_f - P_i}{P_i}$  (incremento en tanto por uno de la presión).

Y todo ésto lo observaremos:

- En la presión inspiratoria (sufijo `_i`).
- En la presión espiratoria (sufijo `_e`).
- En la diferencia de presión inspiratoria menos espiratoria (sufijo `_ie`).

Asimismo, para todas las combinaciones anteriores crearemos variables que analicen la variación de una manera alternativa: observando el incremento de la

pendiente de la recta de regresión de la presión en los periodos descritos. De acuerdo con los gráficos:

- Cuando se observe una disminución de la pendiente (creciente al comienzo y luego llana o decreciente), estaremos ante un paciente del grupo T0 o T1.
- Cuando no se observe una variación significativa de la pendiente (llana al comienzo y también llana a continuación), estaremos ante un paciente del grupo T2, que es el que se desea identificar.

Por último, también se considerará como variable la desviación típica de la presión pleural, para detectar si grandes oscilaciones de la misma pueden estar relacionadas con la pérdida de aire postoperatoria.

De esta manera, en la siguiente tabla presentamos todas las variables creadas, y por ello analizadas:

Variable	Descripción
Media24_e	Media de la presión espiratoria en 24 horas
Media24_i	Media de la presión inspiratoria en 24 horas
Media24_ie	Media de la diferencia de presiones (inspiratoria - espiratoria) en 24 horas
Media12p_e	Media de la presión espiratoria en las primeras 12 horas
Media12p_i	Media de la presión inspiratoria en las primeras 12 horas
Media12p_ie	Media de la diferencia de presiones (inspiratoria - espiratoria) en las primeras 12 horas
Media12s_e	Media de la presión espiratoria en las 12 horas siguientes
Media12s_i	Media de la presión inspiratoria en las 12 horas siguientes
Media12s_ie	Media de la diferencia de presiones (inspiratoria - espiratoria) en las 12 horas siguientes
IncMedA1212_e	Incremento absoluto de la media de presión espiratoria entre las 12 horas primeras y las 12 siguientes
IncMedA1212_i	Incremento absoluto de la media de presión inspiratoria entre las 12 horas primeras y las 12 siguientes
IncMedA1212_ie	Incremento absoluto de la media de diferencia de presiones (inspiratoria - espiratoria) entre las 12 horas primeras y las 12 siguientes
IncMedA1224_e	Incremento absoluto de la media de presión espiratoria entre las 12 horas primeras y las 24 horas totales
IncMedA1224_i	Incremento absoluto de la media de presión inspiratoria entre las 12 horas primeras y las 24 horas totales
IncMedA1224_ie	Incremento absoluto de la media de diferencia de presiones (inspiratoria - espiratoria) entre las 12 horas primeras y las 24 horas totales
IncMedR1212_e	Incremento relativo de la media de presión espiratoria entre las 12 horas primeras y las 12 siguientes
IncMedR1212_i	Incremento relativo de la media de presión inspiratoria entre las 12 horas primeras y las 12 siguientes
IncMedR1212_ie	Incremento relativo de la media de diferencia de presiones (inspiratoria - espiratoria) entre las 12 horas primeras y las 12 siguientes
IncMedR1224_e	Incremento relativo de la media de presión espiratoria entre las 12 horas primeras y las 24 horas totales
IncMedR1224_i	Incremento relativo de la media de presión inspiratoria entre las 12 horas primeras y las 24 horas totales
IncMedR1224_ie	Incremento relativo de la media de diferencia de presiones (inspiratoria - espiratoria) entre las 12 horas primeras y las 24 horas totales
Pte24_e	Pendiente de la recta de regresión de la presión espiratoria en 24 horas
Pte24_i	Pendiente de la recta de regresión de la presión inspiratoria en 24 horas
Pte24_ie	Pendiente de la recta de regresión de la diferencia de presiones (inspiratoria - espiratoria) en 24 horas

Pte12p_e	Pendiente de la recta de regresión de la presión espiratoria en las primeras 12 horas
Pte12p_i	Pendiente de la recta de regresión de la presión inspiratoria en las primeras 12 horas
Pte12p_ie	Pendiente de la recta de regresión de la diferencia de presiones (inspiratoria - espiratoria) en las primeras 12 horas
Pte12s_e	Pendiente de la recta de regresión de la presión espiratoria en las 12 horas siguientes
Pte12s_i	Pendiente de la recta de regresión de la presión inspiratoria en las 12 horas siguientes
Pte12s_ie	Pendiente de la recta de regresión de la diferencia de presiones (inspiratoria - espiratoria) en las 12 horas siguientes
IncPteA1212_e	Incremento absoluto de la pendiente de la recta de presión espiratoria entre las 12 horas primeras y las 12 siguientes
IncPteA1212_i	Incremento absoluto de la pendiente de la recta de presión inspiratoria entre las 12 horas primeras y las 12 siguientes
IncPteA1212_ie	Incremento absoluto de la pendiente de la recta de diferencia de presiones (inspiratoria - espiratoria) entre las 12 horas primeras y las 12 siguientes
IncPteA1224_e	Incremento absoluto de la pendiente de la recta de presión espiratoria entre las 12 horas primeras y las 24 horas totales
IncPteA1224_i	Incremento absoluto de la pendiente de la recta de presión inspiratoria entre las 12 horas primeras y las 24 horas totales
IncPteA1224_ie	Incremento absoluto de la pendiente de la recta de diferencia de presiones (inspiratoria - espiratoria) entre las 12 horas primeras y las 24 horas totales
IncPteR1212_e	Incremento relativo de la pendiente de la recta de presión espiratoria entre las 12 horas primeras y las 12 siguientes
IncPteR1212_i	Incremento relativo de la pendiente de la recta de presión inspiratoria entre las 12 horas primeras y las 12 siguientes
IncPteR1212_ie	Incremento relativo de la pendiente de la recta de diferencia de presiones (inspiratoria - espiratoria) entre las 12 horas primeras y las 12 siguientes
IncPteR1224_e	Incremento relativo de la pendiente de la recta de presión espiratoria entre las 12 horas primeras y las 24 horas totales
IncPteR1224_i	Incremento relativo de la pendiente de la recta de presión inspiratoria entre las 12 horas primeras y las 24 horas totales
IncPteR1224_ie	Incremento relativo de la pendiente de la recta de diferencia de presiones (inspiratoria - espiratoria) entre las 12 horas primeras y las 24 horas totales
Desv24_e	Desv. típica de la presión espiratoria en 24 horas
Desv24_i	Desv. típica de la presión inspiratoria en 24 horas
Desv24_ie	Desv. típica de la diferencia de presiones (inspiratoria - espiratoria) en 24 horas
Desv12p_e	Desv. típica de la presión espiratoria en las primeras 12 horas
Desv12p_i	Desv. típica de la presión inspiratoria en las primeras 12 horas
Desv12p_ie	Desv. típica de la diferencia de presiones (inspiratoria - espiratoria) en las primeras 12 horas
Desv12s_e	Desv. típica de la presión espiratoria en las 12 horas siguientes
Desv12s_i	Desv. típica de la presión inspiratoria en las 12 horas siguientes
Desv12s_ie	Desv. típica de la diferencia de presiones (inspiratoria - espiratoria) en las 12 horas siguientes

Tabla 7. Variables creadas derivadas de los datos de presión intrapleural.

Con estas variables se realizan los análisis de regresión logística, de la siguiente manera:

- Regresión logística binomial: La variable dependiente será el grupo (combinando T0 y T1 en una categoría llamada 0, y dejando T2 en una categoría llamada 1). De este modo predeciremos si un paciente pertenece al grupo T2 en función de la variación de su presión pleural.
- Regresión logística multinomial ordenada o no ordenada: La variable dependiente será el grupo sin combinar (con tres categorías, T0, T1 y T2). De este modo predeciremos a cuál de los tres grupos es más probable que pertenezca un paciente en función de la variación de su presión pleural.

El último modelo es más rico, pero tiene menos probabilidades de éxito a la vista de los gráficos, porque los grupos T0 y T1 son bastante similares (en ambos la presión primero aumenta y luego disminuye de forma parecida). Por esta razón lo abordaremos en segunda instancia.

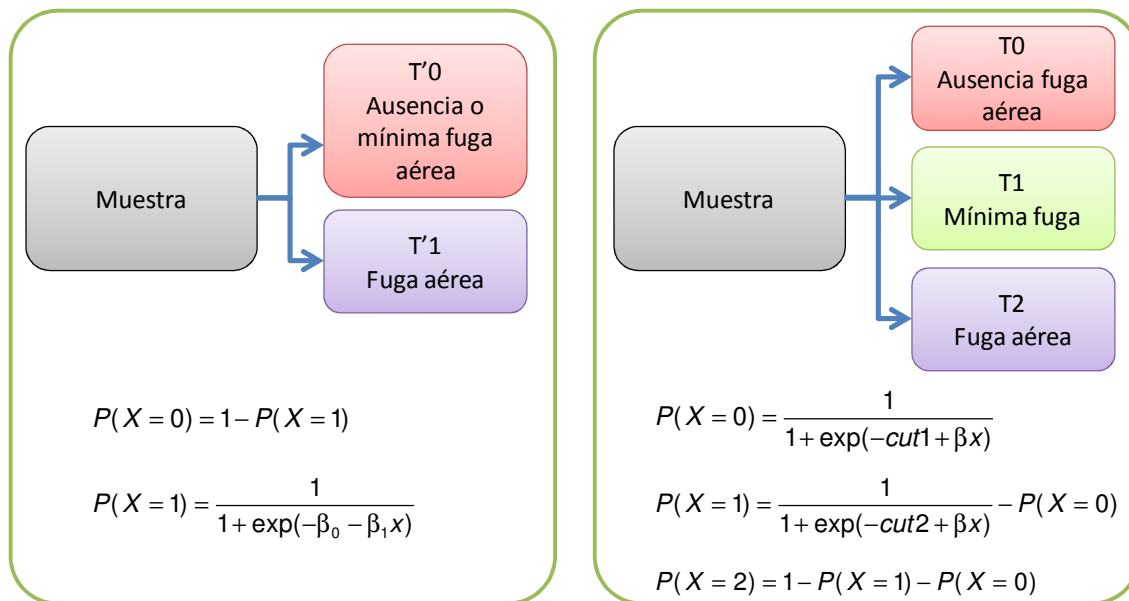
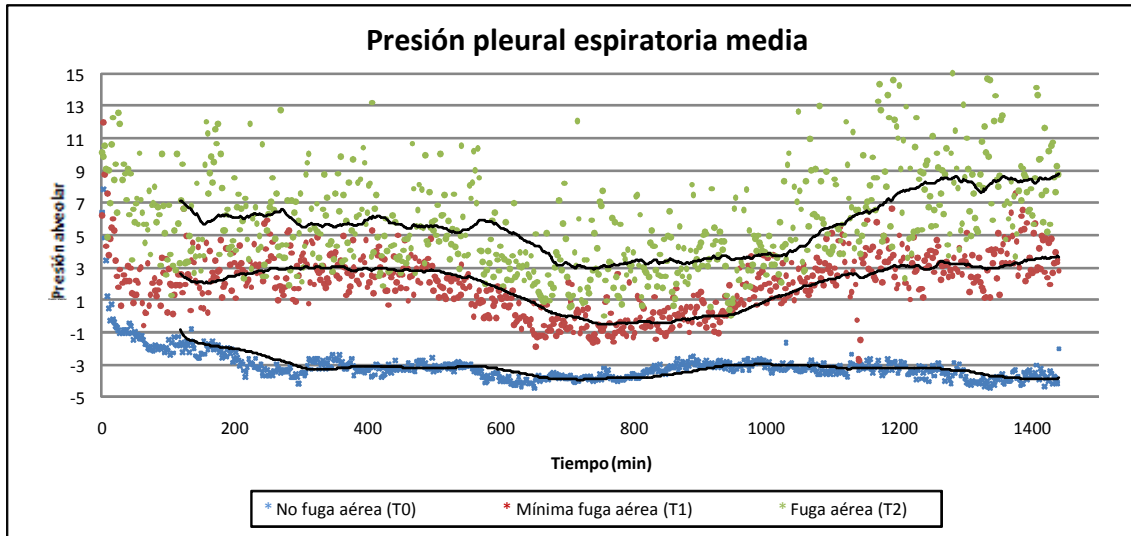


Figura 8. A) Modelo de regresión logística binomial. B) Regresión logística multinomial.

## 4.3. ANÁLISIS GRÁFICO DE LOS RESULTADOS

### 4.3.1. Análisis en 3 grupos (T0, T1, T2)

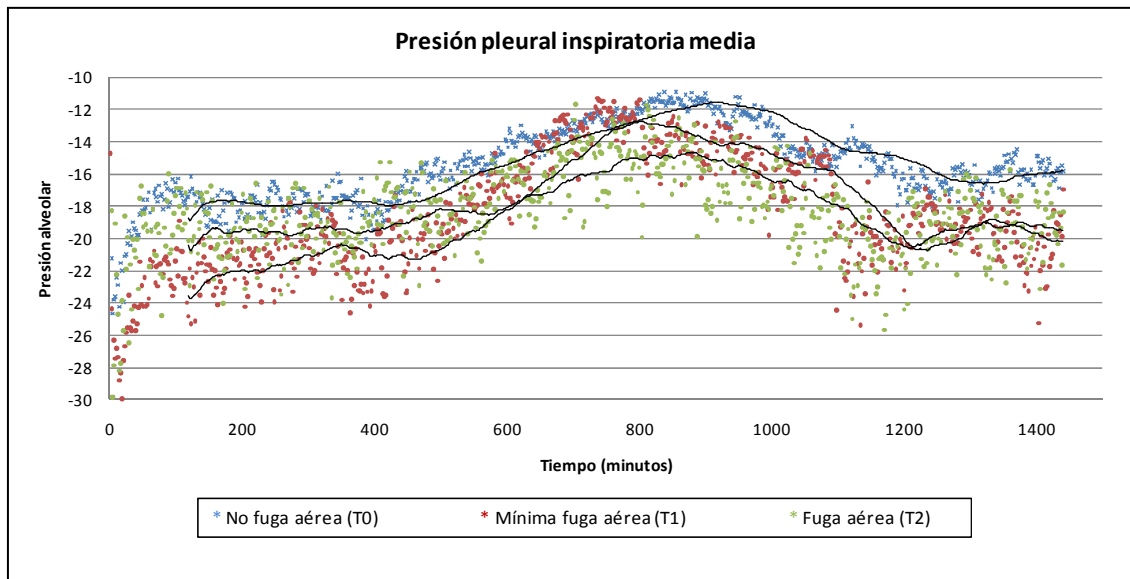
La división de los pacientes en los 3 grupos iniciales proviene de la observación de la siguiente gráfica:



Gráfica 7. Representación gráfica de las presiones pleurales espiratorias medias.

En una primera valoración de esta gráfica parece que existe un patrón de presiones espiratorias diferente en cada uno de los 3 grupos diferenciales según la fuga postoperatoria, dado que no apreciamos puntos de intersección entre las tres variables.

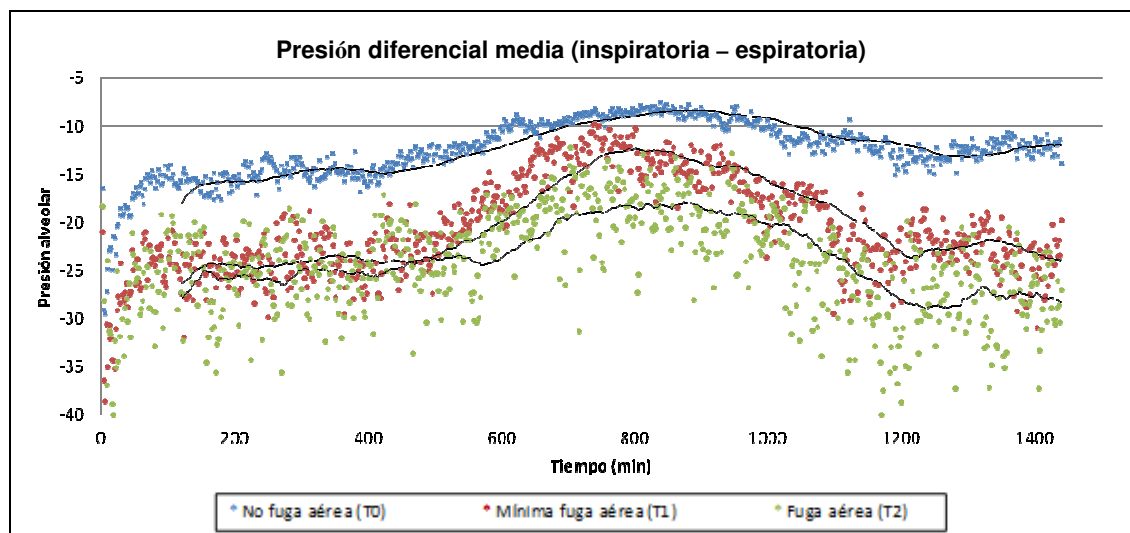
De la misma manera realizamos una nueva representación con los valores de presión inspiratoria media en esos 3 grupos. La gráfica resultante es la siguiente [Gráfica 8].



Gráfica 8. Representación gráfica de las presiones pleurales inspiratorias medias

Como podemos apreciar, a simple vista parece que la situación se ha modificado y que en esta gráfica no existen diferencias entre los 3 grupos, dado que los puntos representativos de cada grupo se entremezclan con los del resto de los grupos.

De la misma manera realizamos una nueva representación con los valores de la presión media diferencial (Presión inspiratoria – Presión espiratoria), y la gráfica resultante es ésta [Gráfica 9].



Gráfica 9. Representación gráfica de las presiones pleurales diferenciales medias.

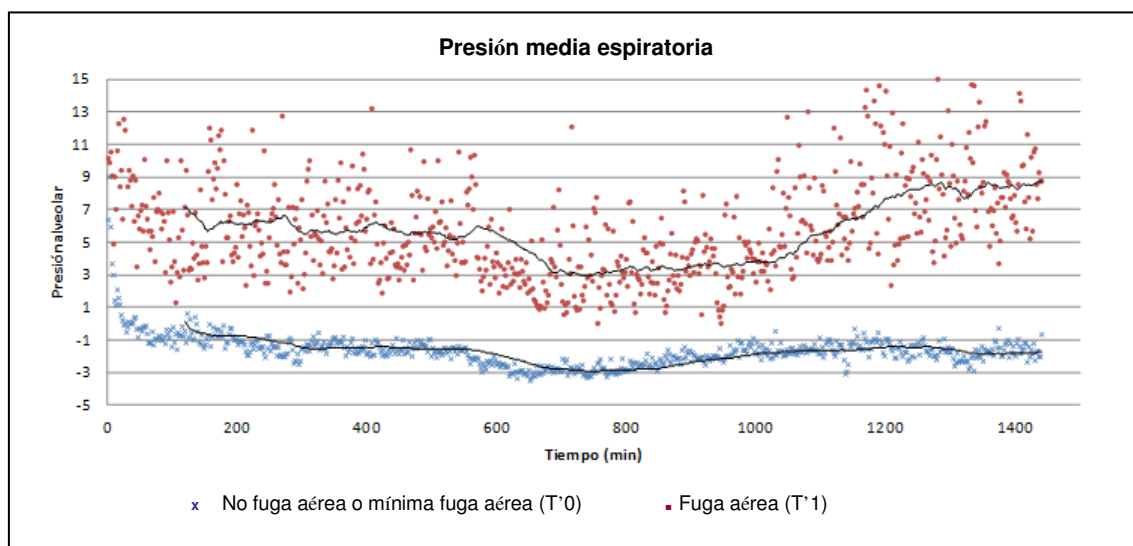


En este caso también existen diferencias entre los 3 grupos, aunque menos evidentes.

#### 4.3.2. Análisis en 2 grupos (T'0, T'1)

Hemos subclasificado a los pacientes sin fuga aérea prolongada (> de 5 días) en 2 grupos diferentes, T0 y T1, si bien desde el punto de vista clínico no presentan muchas diferencias a la hora de su manejo postoperatorio. Recordemos que el grupo T0 está formado por los pacientes que no presentan fuga aérea desde el inicio de la observación (despreciamos las observaciones recogidas durante las 3 primeras horas por su gran variabilidad), mientras el grupo T1 lo integran pacientes con mínima fuga que cede espontáneamente en las primeras horas postquirúrgicas. Por ello recogimos los mismos datos referidos a las presiones pleurales anteriormente especificadas con la nueva clasificación, llamando T'0 a los pacientes sin fuga aérea o con mínima fuga aérea, mientras T'1 estaría integrado por aquellos pacientes con fuga aérea prolongada (más de 5 días).

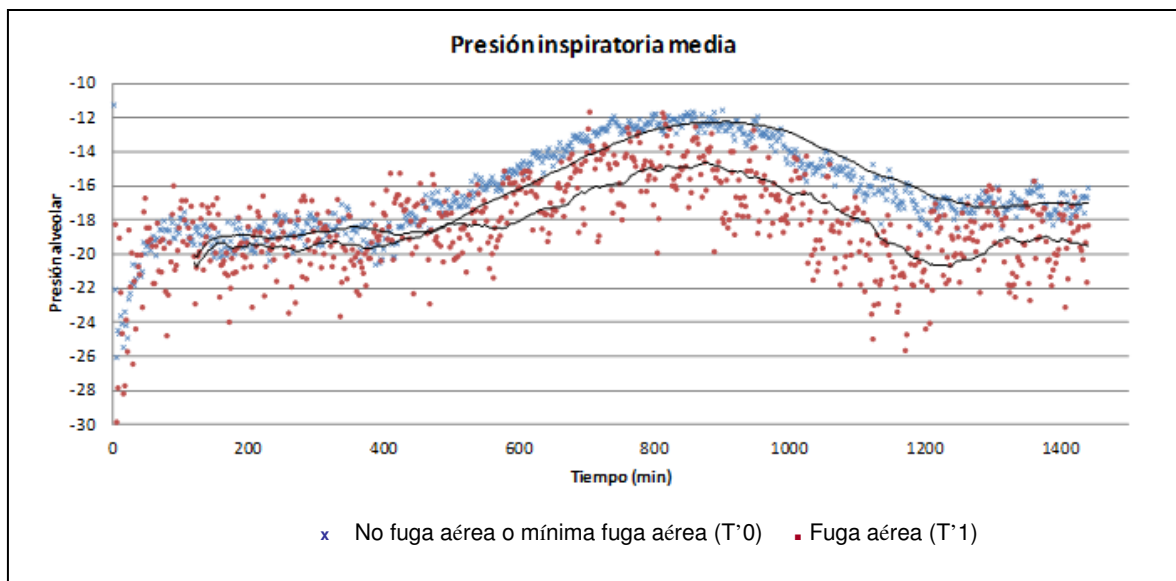
De esta manera los datos referidos a presión media espiratoria son los siguientes [Gráfica 10]:



Gráfica 10. Representación gráfica de las presiones pleurales espiratorias medias T'0 y T'1.

Si comparamos a simple vista esta gráfica [Gráfica 7] con la presentada anteriormente analizando la misma variable para los grupos T0, T1 y T2 [Gráfica 4], vemos que el caso de T'0 y T'1 parece haber aún más discrepancias que al subclasificar los pacientes en 3 grupos. Vemos una gran diferenciación entre ambas líneas de tendencias.

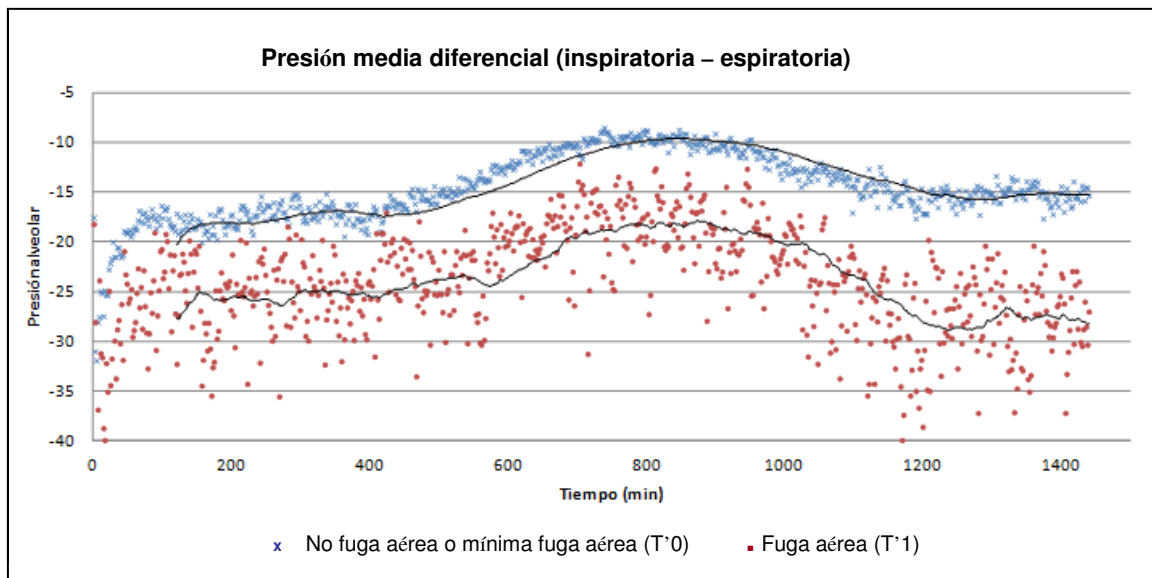
Ahora realizaremos la misma operación con la variable presión inspiratoria media, con una gráfica resultante [Gráfica 11]:



Gráfica 11. Representación gráfica de las presiones pleurales inspiratorias medias T'0 y T'1.

Comprobamos que al igual que en la Gráfica 5, en este caso tampoco se presentan diferencias notables en la representación de los datos.

Y a continuación presentamos la presión media diferencial para los grupos T'0 y T'1 [Gráfica 12].



Gráfica 12. Representación gráfica de las presiones pleurales diferenciales medias T'0 y T'1.

Al igual que en la Gráfica 9, también ahora hallamos tendencias diferentes.

En resumen los hallazgos hasta ahora presentados son los siguientes: parecen existir diferencias en las presiones espiratorias medias tanto en la clasificación en 3 grupos, como al subclasificar en 2 grupos (en este último caso parece incluso mayor). También aparecen diferencias en la presión media diferencial tanto en 2 grupos como en 3.

Con los datos obtenidos hasta ahora, parece que la presión pleural es diferente en función del grupo al que pertenece el paciente. Por ello los datos que procedimos a analizar fueron los siguientes:

- Presión pleural media.
- Desviación standard de la presión pleural (a tenor de las gráficas presentadas parece que el grupo T0 presenta menor variación de presión que T1 y éste último menor que T2).
- Comparación de estos datos de presión frente a la fuga aérea:
  - En los 3 tipos de presión: espiratoria, inspiratoria y diferencial.
  - En las primeras 12 horas de forma independiente, en las segundas 12 horas, o en las 24 horas recogidas.

## 4.4. ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA

### 4.4.1. Análisis de regresión logística binomial

Hemos aplicado este análisis a la clasificación de los pacientes en 2 grupos: T'0 y T'1. Al analizar las variables descritas, obtuvimos para cada una de ellas un p-valor, un coeficiente de regresión.

De todos éstos resultados, obtuvimos valores estadísticamente significativos (p-valor < 0.05) en la presión espiratoria media y en la presión diferencial. De la misma manera, también hallamos resultados estadísticamente significativos en la desviación estándar de la presión espiratoria media y de la presión diferencial.

A continuación presentamos la tabla de dichos valores.

Variable	Description	p-value	Coeff.	Intercept	Min. CI	Max. CI	Pseudo R <sup>2</sup>
Mean24_ie	Mean differential pressure in 24h	0.003	-0.103	-3.775	-0.171	-0.035	12.2%
Mean12f_ie	Mean differential pressure in the first 12h	0.025	-0.073	-3.295	-0.137	-0.009	7.5%
Mean12s_e	Mean expiratory pressure in the second 12h	0.014	0.287	-2.140	0.058	0.515	25.7%
Mean12s_ie	Mean differential pressure in the second 12h	0.001	-0.120	-3.968	-0.188	-0.052	16.0%
Desv24_e	Std. deviation of expiratory pressure in 24h	0.020	0.217	-3.133	0.035	0.400	11.6%
Desv24_ie	Std. deviation of differential pressure in 24h	0.039	0.108	-3.083	0.005	0.211	7.0%
Desv12f_e	Std. deviation of expiratory pressure in the first 12h	0.031	0.207	-2.995	0.018	0.396	10.5%
Desv12s_e	Std. deviation of expiratory pressure in the second 12h	0.021	0.225	-3.118	0.034	0.415	13.1%
Desv12s_ie	Std. deviation of differential pressure in the second 12h	0.002	0.129	-3.205	0.048	0.210	10.5%

Tabla 8. Análisis de regresión logística binomial de las variables derivadas de la presión intrapleurales.

En el apartado de Material y métodos señalábamos como criterio para la aceptación del modelo el signo del coeficiente de regresión. En la tabla anteriormente presentada [Tabla 7], observamos que los valores del coeficiente son positivos para:

- Presión media espiratoria en las segundas 12 h.
- Desviación estándar de la presión espiratoria en 24 h.
- Desviación estándar de la presión diferencial en 24 h.
- Desviación estándar de la presión espiratoria en las primeras 12 h.
- Desviación estándar de la presión espiratoria en las segundas 12 h.
- Desviación estándar de la presión diferencial en las segundas 12 horas.

Observando en dicha tabla el valor del coeficiente de regresión vemos que los valores más altos corresponden a la **presión espiratoria y sus oscilaciones** (desviación estándar) desde la hora 12 a la hora 24 desde la intervención quirúrgica.

#### ***4.4.2. Análisis de regresión logística multinomial***

En este caso nos referiremos a la clasificación en tres grupos T0, T1, y T2.

Para determinar qué variables eran las que mayor información aportaban para incluir en el análisis de un nuevo modelo de decisión, realizamos análisis de variables individuales por grupos. Para ello utilizamos el programa estadístico Stata 10.0 y las variables analizadas fueron las siguientes: presión espiratoria media, presión inspiratoria media, presión media diferencial.

Variable	Description	p-value	Coeff.	Cut1	Cut2	Min. CI	Max. CI	Pseudo R <sup>2</sup>
Mean24_e	Mean expiratory pressure in 24h	0.003	0.497	0.309	2.733	0.169	0.825	31.4%
Mean24_i	Mean inspiratory pressure in 24h	0.014	-0.071	1.728	3.134	-0.127	-0.014	2.3%
Mean24_ie	Mean differential pressure in 24h	0	-0.133	2.749	4.480	-0.186	-0.081	14.7%
Mean12f_e	Mean expiratory pressure in the first 12h	0.006	0.356	0.459	2.446	0.101	0.612	21.9%
Mean12f_i	Mean inspiratory pressure in the first 12h	0.029	-0.049	1.404	2.797	-0.093	-0.005	1.7%
Mean12f_ie	Mean differential pressure in the first 12h	0	-0.099	2.301	3.911	-0.145	-0.053	10.5%
Mean12s_e	Mean expiratory pressure in the second 12h	0	0.445	0.223	2.680	0.202	0.687	31.6%
Mean12s_i	Mean inspiratory pressure in the second 12h	0.013	-0.084	1.864	3.277	-0.150	-0.018	2.8%
Mean12s_ie	Mean differential pressure in the second 12h	0	-0.149	2.804	4.599	-0.204	-0.093	17.0%
Desv24_e	Std. deviation of expiratory pressure in 24h	0.001	0.300	2.036	3.693	0.123	0.477	12.0%
Desv24_ie	Std. deviation of differential pressure in 24h	0	0.176	2.361	3.981	0.086	0.267	10.9%
Desv12f_e	Std. deviation of expiratory pressure in the first 12h	0.002	0.284	1.858	3.467	0.101	0.467	10.2%
Desv12f_ie	Std. deviation of differential pressure in the first 12h	0.002	0.156	2.153	3.719	0.060	0.253	8.6%
Desv12s_e	Std. deviation of expiratory pressure in the second 12h	0.004	0.302	1.936	3.607	0.097	0.507	12.4%
Desv12s_i	Std. deviation of inspiratory pressure in the second 12h	0.023	0.110	1.339	2.737	0.015	0.205	1.9%
Desv12s_ie	Std. deviation of differential pressure in the second 12h	0	0.193	2.316	4.018	0.126	0.260	14.2%

Tabla 9. Análisis de regresión logística multinomial de las variables derivadas de la presión intrapleurar.

Como ya habíamos señalado, nos hemos quedado con las variables que habían mostrado diferencias significativas. En este caso el análisis pretende determinar, de todas ellas cuales son las que mejor predicen el modelo de riesgo de fuga aérea. Para ello nos quedamos con la variable que mejor coeficiente, mayor valor pseudoR<sup>2</sup> y menor p-valor.

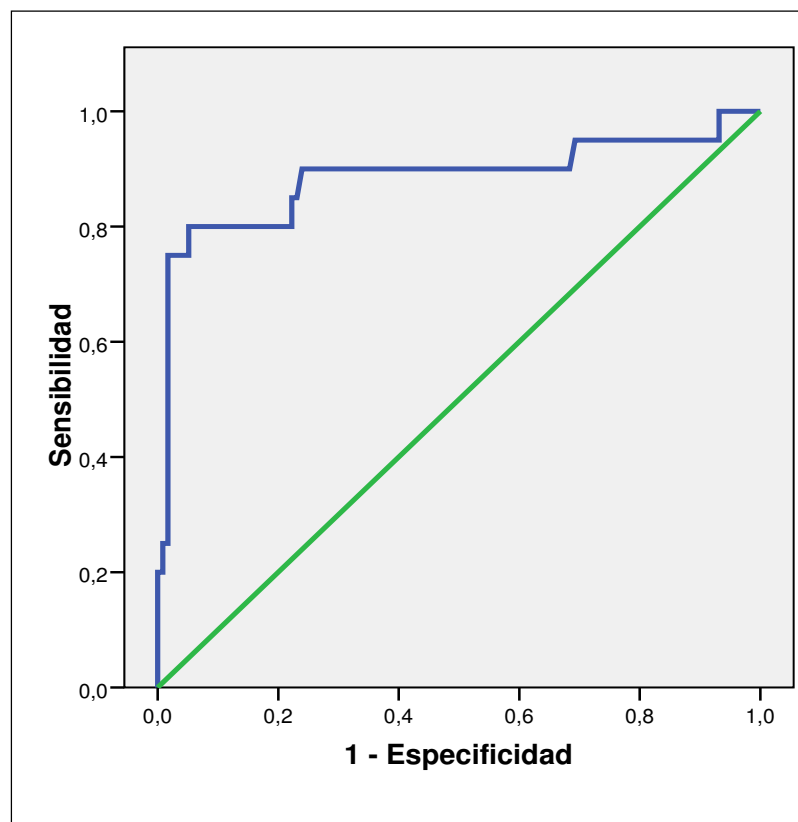
Esta variable es la presión espiratoria media en las segundas 12 horas. Además el mejor valor de desviación estándar también se corresponde con la presión espiratoria en las segundas 12 horas. Es decir, de las variables analizadas, la que mejor predice aquellos pacientes que presentarán fuga aérea prolongada es la presión espiratoria de las segundas 12 horas.

## 4.5. ANÁLISIS DE RECEIVER OPERATING CHARACTERISTIC (CURVAS ROC).

### 4.5.1. Curvas ROC para los valores de presión

A continuación vamos a analizar más detenidamente la variable presión. Sabemos que es una variable cuantitativa, continua. Para este análisis tomaremos los datos de presión espiratoria de las segundas 12 horas, que tal y como hemos hallado anteriormente es la variable que mejor predice la fuga aérea prolongada. Intentamos establecer un corte en la escala de valores que determine a partir de qué valor concreto de presión los pacientes desarrollarán fuga prolongada.

Relacionamos las variables de presión espiratoria y fuga aérea (tomando como variable de estado la fuga aérea prolongada), y obtenemos la siguiente curva ROC:



Gráfica 13. Curva COR Presión espiratoria.

Los datos que obtenemos asociados a esta curva son los siguientes:

Variables resultado de contraste: Presión espiratoria (cmH<sub>2</sub>O)

Área	Error típ.	Sig. asintótica	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite superior	Límite inferior
,885	,055	,000	,777	,994

El hecho de que el área bajo la curva (AUC) sea 0,885 (IC 95% 0,777-0,994) implica que el grado de exactitud de la presión como determinante de fuga aérea prolongada es muy alto.

Siguiendo esta curva, buscamos el punto de presión espiratoria que asocia una mayor sensibilidad con una mayor especificidad predictiva según el método del índice de Youden. Establecemos el punto de corte en -1,600 cmH<sub>2</sub>O, que asocia un valor de sensibilidad de 0,90, con una especificidad de 0,77. Es decir, una presión espiratoria mayor de -1,600 cmH<sub>2</sub>O implica desarrollo de fuga aérea prolongada con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 77%.

A continuación debemos comprobar si esto se cumple en nuestros datos. Creamos así una nueva variable que dicotomiche los datos de presión espiratoria en mayor de -1,600 cmH<sub>2</sub>O y en menor o igual de -1,600 cmH<sub>2</sub>O. La tabla de contingencia obtenida sería la siguiente:

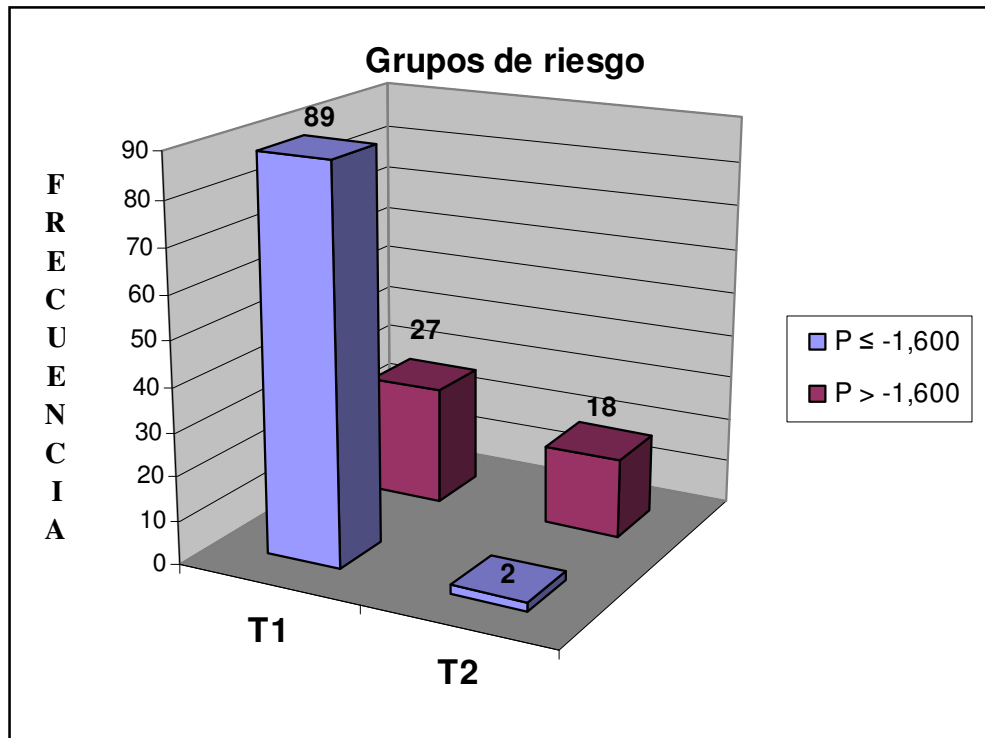
		Dicotomización P esp		Total
		≤-1,600	>-1,600	
Tipos fuga	T1'	89	27	116
	T2'	2	18	20
Total		91	45	136

Tabla 10. Tabla de contingencia: Reclasificación de tipos fuga y dicotomización de la presión.



Al analizar estos datos mediante pruebas de Chi-cuadrado de Pearson, obtenemos un valor de 34,304 con un p-valor asociado de 0,000.

Los grupos de riesgo de nuestro estudio serían:



Gráfica 14. Grupos de riesgo de fuga aérea prolongada según flujo aéreo y presión espiratoria dicotomizadas.

Con este resultado, podemos establecer un símil con una prueba diagnóstica: si la presión espiratoria en las segundas 12 horas es superior a 1,600 el test será positivo y si es inferior o igual será negativo. Por lo tanto, podemos ahora calcular los índices de diagnóstico asociados a nuestra muestra, y por tanto extrapolables a poblaciones similares. La sensibilidad era una de las variables decisivas para determinar el punto de corte, y es de 0,90 (IC 95% 0,77- 1,00); la especificidad será de 0,77 (IC 95% 0,69 – 0,84). El valor predictivo negativo (VPN) será de 0,98 (IC 95% 0,95 - 1) para la prevalencia de la muestra que es del 14,7%. (IC 95% 0,09 – 0,20).

Podemos concluir que en nuestra serie el hecho de presentar una presión espiratoria mayor (más positiva) de -1,600 cmH<sub>2</sub>O, implica alto riesgo de desarrollo de fuga aérea prolongada.

# **DISCUSIÓN**

## 5.1. INTERÉS DEL TEMA

La mayoría de las intervenciones quirúrgicas que afectan al espacio pleural precisan de la colocación de un drenaje torácico. Éste, debe ser mantenido al menos en el postoperatorio inmediato para facilitar la evacuación de líquido y aire del espacio pleural y de esta manera mantener la presión negativa dentro del mismo que permita la reexpansión pulmonar<sup>(119)</sup>. Los drenajes pleurales habitualmente se conectan a sistemas de recolección con nivel de sellado de agua. Dichos dispositivos permiten evaluar la cantidad de líquido drenado, sus características, así como la presencia de fuga aérea.

Esos dispositivos digitales de cuantificación de fuga aérea permiten estandarizar la observación de la fuga, puesto que con ellos conocemos el estado de la fuga en las 24 horas previas a la lectura y no exclusivamente en el momento concreto de la lectura, con lo cual, todos los cirujanos tendrán una misma apreciación de las últimas horas de la evolución, y de esta manera disminuirémos la variabilidad interobservador<sup>(81)</sup>.

La fuga aérea prolongada a través del drenaje torácico es una de las causas más frecuentes de retraso del alta hospitalaria en el postoperatorio de las resecciones pulmonares<sup>(19)</sup>, pudiendo presentarse hasta en el 15 % de los pacientes<sup>(41;82;223)</sup>. Por otra parte, es habitual que el ingreso hospitalario se prolongue hasta la retirada del drenaje pleural. En consecuencia, el momento de retirada del drenaje va a influir directamente en la estancia hospitalaria, puesto que habitualmente son pocos los pacientes que se dan de alta con el drenaje pleural.

Sin embargo, no existe una herramienta clara que permita predecir quienes van a ser los pacientes con fuga aérea prolongada. Si dicha herramienta existiese, los pacientes con fuga aérea prolongada podrían beneficiarse de un alta hospitalaria precoz con dispositivos sencillos y seguimiento ambulatorio.

En ese sentido, el objetivo de este trabajo consiste en determinar si la fuga aérea postoperatoria se puede predecir siguiendo la evolución de la presión intrapleurales en las primeras 24 horas tras la resección pulmonar.

## 5.2. ANÁLISIS DEL MÉTODO DE TRABAJO

Como detallábamos anteriormente, todos los pacientes incluidos en este trabajo recibieron cuidados postoperatorios semejantes. La vía de abordaje empleada en ellos fue idéntica, así como el manejo perioperatorio, todos ellos portaban un solo drenaje pleural que en ningún momento fue conectado a aspiración. El cumplimiento de estos cuidados se llevó a cabo de manera estricta para así evitar que una variabilidad en estos parámetros modificara el resultado del estudio.

Así mismo se realizó un seguimiento de los pacientes para monitorizar así la presencia de complicaciones derivadas de la cirugía, así como si fuera necesaria la recolocación de un drenaje pleural para evacuación de aire o derrame pleural.

### *5.2.a. Análisis de las variables analizadas*

#### 5.2.a.1. Variable dependiente

La variable dependiente es la FAP, sin embargo no existe un consenso sobre la definición de ésta. A la hora de hablar de fuga prolongada, clásicamente y actualmente en muchos centros, se considera como tal cuando la fuga aérea dura más de 7 días<sup>(19)</sup>. El impacto más importante de la fuga aérea es sobre la estancia hospitalaria, por tanto es razonable ligar ambos aspectos a la hora de fijar un punto de corte. La fuga aérea tendrá repercusión en clínica si retrasa el momento del alta, por tanto definir como FAP aquella que supera la estancia media tiene una gran coherencia clínica. Por ello, consideramos de mayor interés hablar de fuga prolongada cuando la duración de ésta se prolonga más allá del tiempo que es habitual que un paciente está ingresado. Así, en este trabajo consideramos FAP la que dura más de 5 días, que es la estancia media en este servicio para este tipo de intervenciones.

Por otra parte, hemos de señalar que hay pacientes que no presentan fuga aérea en ningún momento del postoperatorio, éstos parecen formar un grupo especial. Este es el motivo por el que clasificamos a los pacientes en 3 grupos: uno sin fuga aérea desde el inicio, otro con fuga no prolongada y un tercero con fuga aérea prolongada.

### 5.2.a.2. Variables independientes

En cuanto a las variables independientes analizadas, hemos incluido aquellas que presentan mayor variación entre los pacientes habitualmente sometidos a Cirugía Torácica.

Se ha visto, que el tipo de resección pulmonar influye de forma directa en los valores de presión intrapleurales adquiridos tras la cirugía. Por este motivo se incluyó en el análisis el tipo de resección pulmonar realizada, aunque no se obtuvo relación con la manifestación de fuga aérea prolongada.

Las pruebas de función respiratoria son esenciales a la hora de determinar la operabilidad de un paciente, como forma de indicar su tolerancia a la cirugía de resección pulmonar. Por esta razón, parece importante incluir los valores de FEV<sub>1</sub> y de difusión, que se ha visto están altamente relacionados con el desarrollo de complicaciones postoperatorias y lo que aún más importante con el índice de mortalidad postoperatoria.

La valoración de la presencia o no de EPOC es una forma de modificar el análisis de la influencia de la FEV<sub>1</sub>, ya que de esta manera dicotomizamos una variable a priori continua, y como todos sabemos la definición de EPOC viene dada por el valor adquirido de la FEV<sub>1</sub>. Se puede poner en duda la fiabilidad de la variable EPOC como sustitutiva de la variable FEV<sub>1</sub> en los casos en que ésta toma valores especialmente bajos. Es así, porque si sólo categorizáramos la variable EPOC (sí/no), incluiríamos en el mismo apartado aquellos pacientes con FEV<sub>1</sub> de 70 que los que presenten FEV<sub>1</sub> de 42%, aspecto que podría presentar importantes sesgos en el análisis de esta variable. Es por esta razón, que también hemos tenido en cuenta la variable FEV<sub>1</sub> como tal.

Hemos de hacer especial mención al resto de variables cuantitativas y principalmente a la presión intrapleurales. Esta variable ha podido ser estudiada desde hace relativamente poco, gracias a la introducción en la práctica clínica de dispositivos de drenaje pleural que permiten monitorizar valores concretos de presión intrapleurales así como datos objetivos de fuga aérea<sup>(52)</sup>. En diferentes trabajos se ha visto que existen

diferencias en la presión intrapleurales en los diferentes ciclos respiratorios. Además, la variación de la presión intrapleurales parece ser diferente en diferentes tipos de resecciones pulmonares<sup>(222)</sup>.

Pero el término presión intrapleurales es muy general, ya que desde el punto de vista fisiológico existen diferentes valores del mismo según el momento de la respiración en el que se monitorice. Además, desde el punto de vista matemático podemos crear múltiples variables que pueden ser de relevancia en la práctica clínica diaria, partiendo de valores básicos como son la presión máxima inspiratoria y la presión máxima espiratoria.

En resumen, lo que hemos hecho ha sido crear el máximo número posible de variables derivadas de esas dos para comprobar posteriormente cuales pueden tener mayor relevancia para la práctica clínica, y también cuales pueden ser más fáciles de obtener para emplearlas habitualmente al decidir retirar un drenaje u organizar el alta precoz de un paciente que potencialmente va a presentar una fuga aérea prolongada.

### ***5.2.b. Metodología bootstrap***

Uno de los aspectos a tener en cuenta en la inferencia estadística son las fluctuaciones muestrales que pueden presentar los diferentes estadísticos que habitualmente se utilizan. Así, a la hora de realizar los cálculos estadísticos debemos aplicar métodos basados en cálculos intensivos destinados a obtener medidas de la precisión de las estimaciones empleadas.

El bootstrap se diferencia del cálculo tradicional paramétrico en que emplea un gran número de cálculos repetitivos para estimar la forma de la distribución muestral del estadístico, en lugar de fuertes asunciones distribucionales y fórmulas analíticas. Esto permite al investigador hacer inferencias en muestras que de otra manera son inviables, y donde tales asunciones son insostenibles.

La idea básica del bootstrap es tratar la muestra como si fuera la población, y aplicar el muestreo Monte Carlo para generar una estimación empírica de la distribución muestral del estadístico. La verdadera estimación Monte Carlo requiere un conocimiento total de la población, pero por supuesto este no está generalmente disponible en la investigación aplicada.

En el bootstrapping, tratamos la muestra como si fuera la población y realizamos un procedimiento del estilo Monte Carlo sobre la muestra. Esto se hace extrayendo un gran número de "remuestras" de tamaño  $n$  de la muestra original aleatoriamente y con reposición. Así, aunque cada remuestra tendrá el mismo número de elementos que la muestra original, mediante el remuestreo con reposición cada remuestra podría tener algunos de los datos originales representados en ella más de una vez, y algunos que no aparecieran. Por lo tanto, cada una de estas remuestras probablemente será levemente y aleatoriamente diferente de la muestra original.

En nuestro trabajo, el análisis bootstrapping empleado implica un remuestreo de los datos obtenidos, de forma que se realizan en nuestro caso 1000 combinaciones diferentes. En cada una de estas nuevas muestras creadas se comprueba que los datos obtenidos de la regresión logística son aplicables en cada una de las nuevas muestras.

Este tipo de análisis aumenta la potencia del modelo de regresión obtenido, ya que multiplica las muestras sobre las que es aplicable estadísticamente.

## 5.3.- ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

### 5.3.a. *Análisis descriptivo*

En el análisis de los pacientes incluidos en el estudio, observamos que presentan un rango amplio de edades. En cuanto a los tipos de lobectomías realizadas, las más frecuentes son las lobectomías superiores derechas, seguidas de las inferiores izquierdas, si bien estos parámetros al no parecer relevantes no se tuvieron en cuenta a la hora del análisis definitivo.

Si prestamos atención a la clasificación de los pacientes según el tipo de fuga aérea, vemos que predominantemente los pacientes forman parte del grupo de fuga tipo 0, es decir, son más numerosos aquellos pacientes que no presentan fuga aérea desde los momentos iniciales. Por otra parte también vemos que los pacientes que pueden clasificarse dentro del grupo de fuga aérea tipo 2 son solamente 20 (14,5%). Al ser tan importante la desproporción de esta cifra con la de los pacientes sin fuga, pudiera resultar difícil hallar resultados estadísticamente significativos en este trabajo. Sin embargo, y dado que a pesar de ello los resultados son estadísticamente significativos, quiere decir que la relación es aún más fuerte de lo que cabe esperar, si extrapolásemos nuestro trabajo a un grupo de pacientes en los que la fuga aérea prolongada sea más frecuente.

Es conocido por todos que muchos de los pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón presentan patología pulmonar asociada, siendo la más frecuente la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, dada la etiopatogenia común de ambas patologías en referencia al hábito tabáquico. Así, entre nuestros pacientes, casi la mitad presentaban EPOC. Ya hemos mencionado anteriormente que la fisiopatología de la EPOC consiste en una alteración progresiva del parénquima pulmonar. También se sabe que la cicatrización pulmonar (demostrada mediante la fuga aérea) está íntimamente relacionada con la calidad del tejido pulmonar<sup>(212)</sup>. Es por esta razón, por la que parece razonable pensar que aquellos pacientes que presenten una alteración en el tejido pulmonar de base, tendrán asimismo dificultada la cicatrización del mismo, y secundariamente podrían presentar mayor riesgo de fuga aérea prolongada.



Así, realizando el análisis encontramos que en nuestro estudio este punto también se corrobora: existen diferencias significativas entre el tipo de fuga aérea y el antecedente de EPOC. Sin embargo, en un primer análisis, se muestran diferencias, pero desconocemos en qué tipo de fuga aérea aparecen estas diferencias. Tal y como sería esperable atendiendo a la etiopatología de la EPOC, éstos pacientes muestran mayor riesgo de presentar fuga aérea tipo 2 (fuga aérea prolongada).

En cuanto a la difusión pulmonar, podemos decir que aunque en nuestro estudio el número de pacientes es pequeño, parece que aquellos pacientes con DLCO alterada tienen más riesgo de pertenecer al grupo de fuga aérea prolongada, si bien estos resultados no se hacen plausibles cuando tenemos a los pacientes subclasificados en 3 grupos. Este resultado es posible que se deba a una mayor homogeneidad en nuestros 2 grupos, junto a la limitación del tamaño muestral.

A este respecto, en los trabajos realizados por Brunelli y Cassivi<sup>(41)</sup> sobre 777 lobectomías se halló una relación entre la alteración en la difusión medida de manera preoperatoria y la posibilidad de complicaciones postoperatorias, entre otras variables analizadas. De la misma manera encontramos un resultado parecido en el trabajo de Lee et al<sup>(121)</sup> en el que desarrollan un algoritmo para predecir la fuga aérea prolongada. En dicho algoritmo deben tenerse en cuenta, además de la DLCO, la presencia de adherencias pleurales y la FEV<sub>1</sub>.

Actualmente son varios los trabajos publicados haciendo referencia a variables predictoras de fuga aérea prolongada postoperatoria. Ya en 2005, Stolz et al<sup>(212)</sup> revisan 134 pacientes, estableciendo como variable predictora de riesgo de fuga prolongada la presencia de EPOC, sin poder establecer relación con la edad, género, tratamiento neoadyuvante, índice de masa corporal o tipo de lobectomía.

Posteriormente, otros trabajos intentan buscar scores de predicción de fuga aérea prolongada. Así merece especial mención el publicado en 2011 por Rivera et al<sup>(184)</sup>, sobre una revisión retrospectiva de la base de datos francesa Epithor. En él se evalúan 24113 pacientes, obteniéndose una escala de riesgo que se valida sobre 6813. En este trabajo no se evalúa la influencia de la DLCO, pero sí se tienen en cuenta la edad, el sexo, la presencia de adherencias pleurales, el tipo de lobectomía (la lobectomía

superior supone un mayor riesgo de fuga prolongada), el índice de masa corporal (BMI) y el grado de disnea preoperatoria. De todas esas variables analizadas, todas excepto la edad resultaron predictores de forma independiente. De esta forma, la fórmula propuesta es la siguiente:  $IPAL = \text{género (Mujer = 0, Hombre = 4)} - (\text{BMI} - 24) + 2 \times \text{disnea score (según el Medical Research Council}^{(1)}) + \text{presencia de adherencias pleurales (no = 0, sí = 4)} + \text{tipo de resección pulmonar (atípica = 0, lobectomía o segmentectomía = 7, bilobectomía = 11, resección de bullas = 2, reducción de volumen = 14)} + \text{localización de la resección (superior = 4, resto no puntúan)}$ . A partir de ese algoritmo, calculan la probabilidad de riesgo según esta fórmula:  $1 / (1 + \exp(-(-4213 + 0.1167 \times IPAL)))$ .

Como curiosidad, mencionaremos el estudio llevado a cabo por Isowa et al<sup>(104)</sup> en 2002, que comprende 138 pacientes. En él, se etiqueta como predictor de riesgo la presencia de diabetes mellitas (no incluida en los estudios anteriores), y un nivel bajo de colinesterasa sérica. La colinesterasa sérica es un marcador del estado nutricional del paciente, con una vida media más corta que la albúmina. Por tanto, los pacientes con un deterioro nutricional también tendrían mayor fuga aérea prolongada, muy probablemente de forma secundaria a la dificultad en la cicatrización pulmonar.

En un estudio previo<sup>(46)</sup> del grupo de trabajo en colaboración con el grupo de Ancona, se demostró que el riesgo de FAP es medible, con tal motivo construimos y validamos una escala para evaluarlo. Es importante unir en una sola escala los distintos factores asociados a la FAP, en nuestro estudio las variables incluidas en dicha escala y su valoración fueron: edad del paciente superior a 65 años (1 punto), Índice de masa corporal  $IMC < 25 \text{ kg/m}^2$  (2 puntos),  $FEV1 < 80\%$  (1.5 puntos) y presencia de adherencias pleurales durante el acto quirúrgico (1 punto). Utilizando esta escala, los pacientes se pueden clasificar en cuatro grupos de riesgo. En el grupo A (escala=0), la prevalencia de fuga aérea fue 1.4%; en el grupo B (escala=1), 5%; en el grupo C (escala 1.5-3) 12.5% y en el grupo D (escala >3) 29%.

En resumen, nuestro estudio, al igual que otros ya publicados muestra la DLCO y la presencia de EPOC como predictores de fuga aérea prolongada.

### **5.3.b. Determinación de las variables**

Uno de los aspectos cuestionados actualmente es a partir de qué día debemos considerar que un paciente presenta fuga aérea prolongada. En algunos grupos de trabajo y clásicamente<sup>(19)</sup> se ha considerado fuga aérea prolongada aquellos pacientes que presentan fuga aérea durante más de 7 días. Sin embargo, más actualmente<sup>(223)</sup> varios grupos han reducido a 5 días el tiempo de fuga aérea a este propósito. Ello es así puesto que deberíamos considerar fuga aérea prolongada aquella que alarga o prolonga la estancia hospitalaria. Es decir, esa duración debiera adecuarse en cada caso a la estancia media hospitalaria del servicio donde se aplica. Por este motivo, en este trabajo los pacientes con fuga durante más de 5 días son definidos como pacientes con fuga aérea prolongada.

En el trabajo publicado recientemente por Brunelli et al<sup>(42)</sup>, en el que también analizan la influencia de la presión intrapleurales como predictor de fuga aérea prolongada, toman como pertenecientes al grupo de fuga aérea prolongada aquellos pacientes que en el postoperatorio presentan fuga aérea durante más de 72 horas. Este dato haría aumentar el número de pacientes que podríamos clasificar como T3 en nuestro estudio, y con ello facilitar la obtención de resultados significativos desde el punto de vista estadístico. Sin embargo, entendemos que tanto en la mayoría de los Servicios de Cirugía Torácica el alta hospitalaria no se lleva a cabo como media hasta después de esos 3 días. Por esta razón resultaría poco aplicable a la práctica clínica, ya que aunque sepamos que un paciente va a presentar fuga aérea durante más de 3 días, no será hasta más tarde cuando valoremos emplear dispositivos que puedan ser utilizados de forma ambulatoria.

Volviendo a nuestro estudio, la clasificación en 3 grupos se llevó a cabo dado que la gráfica representativa de la presión y fuga aérea era diferente en esos 3 grupos, con presiones negativas en el caso del grupo 1, positivas inicialmente que después se negativizaban en el grupo 2 y positivas durante el tiempo que permanecieron con drenaje pleural en el grupo 3. Sin embargo, clínicamente presenta mayor relevancia el hecho de que el alta hospitalaria no deba demorarse. Por ello se reclasificaron los pacientes agrupando en un mismo grupo los pacientes que previamente pertenecían al grupo 1 y 2.

En cuanto a los valores de presiones a tener en cuenta en el análisis, se decidió descartar los correspondientes a la primera hora tras la cirugía, por corresponder principalmente a los momentos en los que el paciente es extubado, cambiado inicialmente de posición, y cuando se producen mayor cantidad de manipulaciones tanto en el dispositivo conectado al drenaje pleural como en el propio paciente de forma involuntaria.

Así mismo, en este estudio pretendemos predecir si el paciente precisará drenaje pleural durante más tiempo del habitual. Por esta razón se toman para el análisis los resultados de presiones de las primeras 24 horas postoperatorias, En los siguientes días estos resultados serán más patentes debido a que el grupo de pacientes sin FAP será menor, mientras que el grupo con FAP se mantendrá sin cambios.

Las variables analizadas fueron muy numerosas, diferenciando los distintos tipos de presión pleural, tanto inspiratoria, como espiratoria y diferencial, así como los principales parámetros estadísticos de cada una de ellas. En ese sentido, el hecho de incluir la media hace referencia a la importancia de un único valor como representativo del intervalo completo de valores de presión que presentaba cada paciente, mientras que la desviación típica pretende determinar si es más importante la amplitud de intervalo de las presiones, es decir, las oscilaciones de la misma. Ésto es la expresión matemática del hallazgo en los dispositivos de sello de agua dónde podemos evaluar la oscilación de la presión intrapleural en el momento de la observación, mediante el movimiento de la columna de agua con los movimientos respiratorios.

### ***5.3.c. Interpretación del análisis de regresión.***

Al realizar el análisis por grupos, habiendo clasificado a los pacientes en 3 grupos, apreciamos que la presión inspiratoria y la presión diferencial, no son diferentes entre los distintos grupos, mientras que esto sí son diferentes en relación a la presión espiratoria. Éste resultado es esperable, dado que se sabe que la fuga aérea se hace plausible cuando durante la espiración la presión pleural se hace más positiva de lo habitual<sup>(238)</sup>. De hecho es muy común en la práctica clínica diaria pedir a los pacientes

que soplen, tosan, realicen una espiración forzada o realicen una maniobra de Valsalva para comprobar si presentan fuga aérea.

Es decir, según nuestro trabajo resulta predictivo de FAP la determinación de las variaciones de presión pleural expiratoria (que corresponde a la presión pleural máxima), en comparación al resto de presiones estudiadas. Ya hemos señalado anteriormente que el hecho de que resulten más definitivas las presiones expiratorias que las inspiratorias parece explicable dado que es en la espiración forzada cuando un paciente presentará mayor fuga aérea.

Así mismo, a la hora de determinar el momento en que la presión intrapleural es más predictiva de fuga aérea prolongada, son más significativos los valores de las segundas 12 horas. Esto puede explicarse porque es el momento en que los pacientes son sometidos a menores cambios externos, es decir, están en una situación estable, en planta de hospitalización y manejados por personal habituado a este tipo de pacientes. Además, ya han comenzado y realizan la fisioterapia respiratoria de forma estable. En este trabajo, el dispositivo digital no fue en ningún caso conectado a aspiración, es decir ninguno de los pacientes fue sometido a influencias externas que pudieran modificar la presión intrapleural.

En el estudio publicado por Brunelli et al<sup>(42)</sup> tomaban como referencia para definir el algoritmo de predicción la presión diferencial en lugar de la expiratoria. En nuestro trabajo la presión diferencial también presentaba resultados estadísticamente significativos, sin embargo, atendiendo a los coeficientes asociados a la influencia de cada variable, resulta más representativa la presión expiratoria que la presión diferencial.

Por otra parte, en dicho estudio<sup>(42)</sup> resultaba indicativa la presión pleural de las primeras 6 horas postquirúrgicas, mientras que en nuestro estudio lo son las segundas 12 horas. En el análisis de ese trabajo sólo se tomaban en cuenta esas 6 primeras horas por lo que en ese sentido no es comparable. Entre las diferencias que podemos encontrar en la metodología planteada para el desarrollo de ambos estudios radica en la variabilidad introducida en el estudio de Brunelli y Cassivi en cuanto a la diferencia en

la práctica clínica real de ambos grupos de trabajo. En uno de ellos se coloca 2 drenajes a los pacientes en la cirugía, mientras que en otro se coloca un único drenaje pleural.

Si analizamos la influencia que el número de drenajes puede tener en el estudio debemos prestar atención a los siguientes aspectos. Por una parte, se sabe que cualquier material sintético en contacto con la pleura favorece la producción de líquido pleural<sup>(18;166)</sup>, y también se sabe que las presiones intrapleurales pueden modificarse por un aumento en el líquido pleural<sup>(68;238)</sup>. Revisando la literatura, encontramos un único estudio<sup>(40)</sup> del mismo grupo de investigación que el estudio anteriormente mencionado, en el que se comprueba el valor de presión intrapleural en pacientes con 1 o 2 drenajes intrapleurales, aunque sólo consideran el valor de presión de las primeras 6 horas. En dicho estudio no se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, aunque el número de pacientes incluidos con un solo drenaje mucho mayor que el de pacientes con 2 drenajes.

Por otra parte la influencia de la succión o aspiración es un aspecto controvertido en Cirugía Torácica. Así, ya en 2001, Cerfolio et al<sup>(51)</sup>: evalúa 33 pacientes con fuga aérea, en cuyo manejo tras ser conectados a aspiración inicial durante las primeras 48 horas, demostró que el manejo de la fuga aérea sin aspiración a partir del segundo día postoperatorio disminuía la duración de la misma, si bien no parecía suficiente para el manejo de las fugas aéreas de mayor intensidad (4/7 de la clasificación del dispositivo empleado).

Un año más tarde, Marshall et al<sup>(135)</sup> comprobaron en 68 pacientes que dejar a los pacientes sin conectar a aspiración tras un tiempo inicial de empleo de la misma disminuía la duración de la fuga aérea. Posteriormente, en 2004, Brunelli et al<sup>(43)</sup> evalúan 145 pacientes randomizados en un grupo conectado a aspiración desde el momento inicial y otro grupo sin aspiración. Este estudio concluye que la ausencia de aspiración no alarga el tiempo de fuga aérea.

A continuación encontramos otro trabajo de Brunelli et al<sup>(44)</sup>, en el que randomizan 94 pacientes en 2 grupos, uno de ellos incluye pacientes conectados a aspiración durante la noche y sin ella durante el día (grupo que denominan de aspiración alterna), y otro grupo sin aspiración desde el primer momento. Observan que los

pacientes pertenecientes al grupo de aspiración alterna reducían la incidencia de fuga aérea prolongada y así mismo disminuía la estancia media hospitalaria.

Es por ello que parece que un manejo diferente en referencia al empleo de aspiración en los pacientes incluidos en un estudio semejante a éste, incluye una nueva variable a tener en cuenta en el análisis posterior para evitar que los resultados se vean alterados por la inclusión de dicha variable.

Uno de los aspectos importantes que aporta nuestro trabajo, es la uniformidad en el tratamiento y manejo de los pacientes, ya que todos los incluidos en este estudio han sido intervenidos mediante técnica quirúrgica similar en cuanto a tipo de abordaje. También se ha empleado en todos ellos endograpadoras y sustancias sellantes similares.

La colocación de un único drenaje pleural es la norma y el momento de inicio de la fisioterapia, traslado a planta y momento de retirada de drenaje pleural también son semejantes en todos los pacientes. Con todo ello queremos señalar que excepto las variables motivo de estudio en nuestro trabajo, a priori no cabe esperar que existan otras variables que puedan alterar los resultados obtenidos.

En cuanto al análisis de curvas ROC, debemos señalar que disponer de un valor concreto a partir del cual hacer la predicción de FAP, puede facilitar el manejo postoperatorio. Así mismo, simplifica la evaluación de los valores postoperatorios de presión. El objetivo final es aplicar estos datos a la práctica clínica conociendo los índices de fiabilidad diagnóstica asociados a esas variables.

Así, identificar a los pacientes como pertenecientes al grupo de FAP si presentan una presión intrapleural superior a  $-1,600$  cmH<sub>2</sub>O en las segundas 12 horas tras la intervención quirúrgica, conlleva lo siguiente:

- 90 de cada 100 pacientes que presentarán finalmente FAP, tienen una presión espiratoria superior a  $-1,600$  cmH<sub>2</sub>O en las segundas 12 horas tras la cirugía (sensibilidad del 90%).
- Un paciente cuya presión intrapleural sea inferior a  $-1,600$  cmH<sub>2</sub>O en las segundas 12 horas tras la cirugía, tendrá un 98% de probabilidades de que no presente fuga aérea prolongada (VPN 98%).

Podemos explicarlo de otra manera: un paciente con una presión inicial por ejemplo de 0 cmH<sub>2</sub>O en las segundas 12 horas tras la cirugía, tiene alta probabilidad de desarrollar FAP, por lo que desde el segundo día postoperatorio podemos preveer un alta precoz con seguimiento ambulatorio, y por ello entrenar al paciente en el manejo de su drenaje desde los primeros días postoperatorios.

Estos datos, esencialmente los valores predictivos, podrán extrapolarse a cualquier población en la que la prevalencia (es decir, el porcentaje) de FAP en el postoperatorio de resecciones pulmonares sea similar al de nuestra muestra. O lo que es lo mismo, servirá para muestras y poblaciones con una prevalencia de FAP entre 9 - 20% (según el intervalo de confianza de nuestra prevalencia).

Sin embargo, es evidente que la consistencia del estudio podría mejorar si el tamaño muestral se multiplicara. En ese sentido debemos animar a realizar más trabajos de investigación con el fin de comprobar estos resultados.

Debemos señalar que el dispositivo empleado al propósito de este estudio (Digivent) ya no está disponible en el mercado. Sin embargo, como hemos señalado, existen otros dispositivos comerciales que permiten la monitorización de las variables objeto de este estudio. Así mismo, cabe esperar que aparecerán nuevos sistemas equivalentes y poco a poco se irán implementando para el manejo y monitorización de drenajes pleurales en la práctica clínica diaria, tanto tras resecciones pulmonares como en otras patologías subsidiarias de la colocación de drenajes pleurales.

También debemos señalar que existe una relación directa entre los valores de presión intrapleural, en concreto de la presión expiratoria máxima de las segundas 12 horas posteriores a la cirugía y la incidencia de fuga aérea prolongada.

En ese sentido, el empleo de dispositivos digitales de monitorización de fuga aérea y presión intrapleural pueden ayudar a predecir aquellos pacientes que presentarán una fuga aérea prolongada en el postoperatorio. La identificación precoz de este tipo de pacientes hace posible la planificación del alta hospitalaria precoz, llevando un sistema



de drenaje pleural portátil (como puede ser la válvula de Heimlich), con posteriores controles ambulatorios.

De esta manera, podemos reducir el coste asociado a los pacientes intervenidos de cáncer de pulmón. Además, se pueden disminuir otras complicaciones postoperatorias asociadas a una estancia hospitalaria alargada, tales como las infecciones hospitalarias que también incrementan los costes hospitalarios, además de comprometer la calidad de vida del paciente.

# **CONCLUSIONES**

1. La evolución de la presión intrapleurar en las primeras 24 horas tras la cirugía de resección pulmonar tipo lobectomía o bilobectomía permite predecir la presencia de FAP en el postoperatorio de la cirugía de lobectomía o bilobectomía.
2. Los valores de presión intrapleurar en las segundas 12 horas tras la cirugía resultan más significativas para determinar los pacientes que desarrollarán FAP en el postoperatorio de las resecciones pulmonares.
3. La variable presión espiratoria media intrapleurar en las primeras 24 horas tras la cirugía de resección pulmonar tipo lobectomía o bilobectomía predice la presencia de FAP postoperatoria. La desviación típica de esta variable también es predictiva de FAP.
4. La presión inspiratoria intrapleurar en las primeras 24 horas tras la cirugía tipo lobectomía o bilobectomía no sirve como variable predictora de FAP postoperatoria.
5. La presión diferencial intrapleurar (espiratoria-inspiratoria) en las primeras 24 horas tras la cirugía tipo lobectomía o bilobectomía no sirve como variable predictora de FAP.
6. Los pacientes diagnosticados de EPOC antes de la cirugía tienen mayor riesgo de presentar FAP en el postoperatorio de las resecciones pulmonares que aquellos pacientes que no están diagnosticados de EPOC.
7. Los pacientes con alteración preoperatoria de la DLCO corregida presentan mayor riesgo de presentar FAP postoperatoria en el postoperatorio de resecciones pulmonares.
8. Los pacientes que en las segundas 12 horas postoperatorias presentan valores de presión espiratoria superior a  $-1,600$  cmH<sub>2</sub>O o flujo de fuga aérea mayor de 4,97 ml/min presentan alto riesgo de desarrollo de FAP.

# **ANEXOS**

## ANEXO I. ESCALA DE ESTADIFICACIÓN GOLD PARA LA CLASIFICACIÓN DE EPOC.

Estadio	Descripción	Hallazgos (basado en FEV1 postbroncodilatador)
0	En riesgo	Factores de riesgo y síntomas crónicos pero espirometría normal
I	Leve	Relación FEV1/CVF menor al 70% FEV1 de al menos el 80% del valor predicho Puede tener síntomas
II	Moderado	Relación FEV1/CVF menor al 70% FEV1 50% menor del 80% del valor predicho Puede tener síntomas crónicos
III	Severo	Relación FEV1/CVF menor al 70% FEV1 30% menor del 50% del valor predicho Puede tener síntomas crónicos
IV	Muy severo	Relación FEV1/CVF menor al 70% FEV1 menor del 30% del valor predicho o FEV1 menor del 50% del valor predicho más síntomas crónicos severos

GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.  
EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

## ANEXO II. CLASIFICACIÓN TNM (Uybico<sup>(239)</sup>)

### II.a. Clasificación tumor primario (T)

- **Tx:** tumor primario no valorable, o tumor demostrado por la presencia de células neoplásicas en esputo o lavado bronquial, pero no visualizado por técnicas de imagen o broncoscopia.
- **T0:** No hay evidencia de tumor primario.
- **Tis:** Carcinoma in situ
- **T1:** Tumor  $\leq 3$  cm, en su diámetro mayor, rodeado de pulmón o pleura visceral, sin evidencia de invasión broncoscópica más allá del bronquio lobar. Se subclasifica en:
  - T1a: Tumor  $\leq 2$  cm en su diámetro mayor
  - T1b: Tumor  $> 2$  cm pero  $\leq 3$  cm en su diámetro mayor

- **T2:** Tumor  $> 3$  cm pero  $\leq 7$  cm o tumor con alguna de estas características: invasión de bronquio,  $\geq 2$  cm distal a la carina, invasión de pleura visceral, asociación a atelectasia o neumonitis obstructiva extendida a la región hiliar pero sin afectar a todo el pulmón. Se subclasifica en:
  - T2a: Tumor  $> 3$  cm pero  $\leq 5$  cm en su diámetro mayor
  - T2b: Tumor  $> 5$  cm pero  $\leq 7$  cm en su diámetro mayor
- **T3:** Tumor  $> 7$  cm o invasión de alguna de las siguientes estructuras: pared torácica (incluyendo los tumores del desfiladero superior), diafragma, nervio frénico, pleura mediastínica, pericardio; o tumor en bronquio principal  $< 2$  cm distal a la carina pero sin invasión de carina; o asociado a atelectasia o neumonitis obstructiva de todo el pulmón o con un nódulo(s) tumoral a distancia en el mismo lóbulo.
- **T4:** Tumor de cualquier tamaño que invade cualquiera de las siguientes estructuras: mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio recurrente, esófago, cuerpo vertebral, carina; o con un nódulo tumoral satélite en un lóbulo ipsilateral distinto.

### ***II.b. Clasificación de los ganglios linfáticos.***

- Nx: No hay ganglios linfáticos valorables.
- N0: Sin metástasis ganglionares regionales.
- N1: Metástasis en los ganglios peribronquiales y/o hiliares ipsilaterales, incluyendo la extensión directa.
- N2: Metástasis en ganglios mediastínicos ipsilaterales y/o subcarínicos.
- N3: Metástasis ganglios mediastínicos contralaterales, hiliares contralaterales, escalénicos o supraclaviculares (ipsi o contralaterales).

### ***II.c. Clasificación de las metástasis a distancia.***

- Mx: No se puede valorar la presencia de metástasis a distancia.
- M0: Sin metástasis a distancia.
- M1a: Nódulo(s) tumoral a distancia en lóbulo contralateral; Tumor con nódulos pleurales o derrame pleural neoplásico (o pericárdico).
- M1b: Metástasis a distancia.

**II.d. Estadificación TNM.**

<b>Ca. oculto</b>	TX	N0	M0
<b>Estadio 0.</b>	Tis	N0	M0
<b>Estadio I A.</b>	T1a, b	N0	N0
<b>Estadio I B.</b>	T2a	N0	M0
<b>Estadio II A.</b>	T1a, b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
<b>Estadio II B.</b>	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
<b>Estadio III A.</b>	T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
<b>Estadio III B.</b>	T4	N2	M0
	Cualquier T	N3	M0
<b>Estadio IV.</b>	Cualquier T	Cualquier N	M1a, b

**ANEXO III. CRITERIOS DE INOPERABILIDAD E IRRESECABILIDAD.****III.a. Criterios de inoperabilidad.**

1. Estado clínico general igual o inferior al 50% del grado de actividad de la escala de Karnofsky, no reversible o ECOG > 2 (Tablas 15 y 16).
2. Enfermedad asociada severa e incontrolable, cuya situación clínica limite seriamente y de forma permanente o prolongada las capacidades psicofísicas más básicas del paciente, o cuyo pronóstico intrínseco sea fatal a corto plazo.
3. Rechazo del paciente a la terapia (cirugía, sola o combinada).
4. Pulmonares:
  1. FEV1 entre predicho postoperatorio (FEV1pp) es menor del 30%, considerando también otros factores de riesgo funcionales (difusión pulmonar predicha, prueba de esfuerzo, consumo de oxígeno, perfusión contralateral).
  2. DLCO predicha postoperatoria menor del 40%.

3. Consumo pico de oxígeno < 10 ml/Kg/min, o <35% sobre el valor teórico, o <35% de consumo pico predicho posoperatorio.
4. Si el FEV1pp y el DLCOpp son < 30-40% y el consumo de oxígeno (VO<sub>2</sub>max) es < 15 ml/Kg/min el paciente debe ser considerado inoperable.
5. Cardíacos:
  1. Infarto miocárdico en las 6 semanas previas, aunque algunos pacientes tras demorar la cirugía durante ese periodo o tratamiento con revascularización coronaria podrían ser considerados operables.
  2. Arritmia ventricular o insuficiencia cardiaca congestiva incontrolable o intratable.
6. Considerar el factor edad como criterio relativo de inoperabilidad:
  1. Superior a 75 años y estadio clínico superior a IIB, si precisa neumonectomía.
  2. Superior a 80 años y estadio clínico superior a IA o si precisa neumonectomía
7. Estenosis carotídea igual o mayor del 70%, o del 50% en pacientes mayores de 75 años, no controlables, según criterio de cirugía vascular.
8. Deben considerarse los siguientes factores en pacientes en donde el riesgo, por cualquiera de los criterios previos, permanece en una zona de incertidumbre: edad mayor de 65 años, lateralidad derecha, resección superior a lobectomía, comorbilidad (EPOC, hipertensión arterial, enfermedad vascular arterial periférica, diabetes), pérdida de peso, hipoalbuminemia y bajo índice de peso corporal (menor de 19)

### ***III.b. Criterios de irreseabilidad.***

1. CB microcítico (CBM) con extensión anatómica superior al Estadio I o de localización central (contacto con mediastino y sus estructuras).
2. Derrame pleural tumoral, definido por la presencia de citología del líquido pleural positiva para células tumorales y/o biopsia pleural con infiltración tumoral efectuada con aguja transtorácica o por toracoscopia.
3. Afectación del nervio recurrente secundaria al CB o invasión traqueal extensa.



4. Invasión extensa de pared torácica, de carina traqueal o de los 2 cm proximales del bronquio principal, cuando, tras su análisis con el equipo quirúrgico, se considera irresecable (algunos autores con mediastinoscopia negativa realizan neumonectomía con resección de carina).
5. Invasión del cuerpo vertebral, del foramen neural o de los vasos subclavios.
6. Síndrome de vena cava superior o el síndrome de Horner.
7. Metástasis en adenopatías mediastínicas homolaterales (contraindicada la cirugía directa; cirugía tras tratamiento de inducción con ciertas condiciones) y contralaterales.
8. Metástasis a distancia ganglionares (supraclaviculares, cervicales, etc.), o viscerales (óseas, hepáticas, etc.), con la posible excepción de la metástasis única sincrónica en el sistema nervioso central o unilateral suprarrenal, con ciertas condiciones.

<b>ESCALA DE KARNOFSKY</b>	
<b>100 %</b>	Normal, no presenta signos o síntomas de la enfermedad.
<b>90 %</b>	Capaz de llevar a cabo actividad normal; signos y síntomas leves
<b>80 %</b>	Actividad normal con esfuerzo, algunos signos o síntomas de enfermedad.
<b>70 %</b>	Capaz de cuidarse; incapaz de llevar a cabo actividad normal, o trabajo activo.
<b>60 %</b>	Requiere atención ocasional, sin embargo puede cuidarse de la mayoría de sus necesidades.
<b>50 %</b>	Requiere asistencia y frecuentes cuidados médicos.
<b>40 %</b>	Encamado, necesita cuidado y atenciones especiales.
<b>30 %</b>	Invalidez severa, hospitalización indicada
<b>20 %</b>	Inválido grave, necesita hospitalización y tratamiento general de sostén.
<b>10 %</b>	Muy grave, rápida progresión de la enfermedad.
<b>0 %</b>	Muerte.

Tabla 11. Escala de Karnofsky.

<b>ESCALA ECOG</b>	
<b>ECOG 0</b>	El paciente se encuentra totalmente asintomático y es capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria.
<b>ECOG 1</b>	El paciente presenta síntomas que no le impiden realizar su trabajo, ni las actividades de la vida diaria. El paciente sólo permanece en la cama durante las horas de sueño nocturno.
<b>ECOG 2</b>	El paciente no es capaz de desempeñar su trabajo, se encuentra con síntomas que le obligan a permanecer en la cama durante varias horas al día, además de las de la noche, pero que no superan el 50% del día. El individuo satisface la mayoría de sus necesidades pero precisa de ayuda para alguna actividad que antes realizaba como por ejemplo la limpieza de la casa.
<b>ECOG 3</b>	El paciente necesita estar encamado más de la mitad del día por la presencia de síntomas. Necesita ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria como por ejemplo el vestirse.
<b>ECOG 4</b>	El paciente permanece encamado el 100% del día y necesita ayuda para todas las actividades de la vida diaria, como por ejemplo la higiene corporal, la movilización en la cama e incluso la alimentación.
<b>ECOG 5</b>	El paciente está moribundo o morirá en horas.

Tabla 12. Escala ECOG.

# **BIBLIOGRAFÍA**

- (1) C S Dyspnea score: The MRC breathlessness scale. COM, editor. 1st, 226-227. 2008. London.
- (2) Abboud RT, Ford GT, Chapman KR. Emphysema in alpha1-antitrypsin deficiency: does replacement therapy affect outcome? *Treat Respir Med* 2005;4(1):1-8.
- (3) Agostoni E. Mechanics of the pleural space. *Physiol Rev* 1972;52:57-128.
- (4) Agostoni E, Bodega F, Zocchi L. Albumin transcytosis from the pleural space. *J Appl Physiol* 2002;93:1806-12.
- (5) Agostoni E, Zocchi L. Starling forces and lymphatic drainage in pleural liquid and protein exchanges. *Respir Physiol* 1991; 86: 271-281 1991;86:271-81.
- (6) Aguinagalde B, Zabaleta J, Fuentes MG, Bazterargui N, Hernández C, Izquierdo JM, et al. Percutaneous aspiration versus tube drainage for spontaneous pneumothorax: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;37(5):1129-35.
- (7) Agustí A. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Concepto. Epidemiología. Etiopatogenia. In: Martín P, Ramos G, editors. *Medicina Respiratoria*. 1 ed. Madrid: Aula Médica SL; 2005. p. 733-40.
- (8) Agusti AG, Cardus J, Roca J. Ventilation-perfusion mismatch in patients with pleural effusion: effects of thoracentesis. *Am J respir Crit Care Med* 1997;156(1205):1209.
- (9) Aiba M, Inatomi K, Homma H. Lymphatic system or hydro-oncotic forces. Which is more significant in drainage of pleural fluid? *Jpn J Med* 1984;23:27-33.
- (10) Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ, Rice TW. Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIA (N2) and IIIB non-small-cell lung cancer: mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805. *J Clin Oncol* 1995;13:1880-7.
- (11) Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ, Rice TW. Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIA (N2) and IIIB non-small-cell lung cancer: mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805. *J Clin Oncol* 1995;13:1880-9.
- (12) Albertine KH, Wiener-Kronish JP, Roos PJ. Structure, blood supply, and lymphatic vessels of the sheep's visceral pleura. *Am J Anat* 1982;165:277-94.

- (13) Albertine KH, Wiener-Kronish JP, Staub NC. The structure of the parietal pleura and its relationship to pleural liquid dynamics in sheep. *Anat Rec* 1984;208:401-9.
- (14) Aldington S, Harwood M, Cox B. Cannabis use and risk of lung cancer: a case-control study. *Eur Respir J* 2008;31:280-93.
- (15) Allen S, Gabel J, Drake R. Left atrial hypertension causes pleural effusion formation in unanesthetized sheep. *Am J Physiol* 1989;257:690-2.
- (16) American Thoracic Society. Cigarette smoking and health. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153(2):861-5.
- (17) Amouzadeh HR, Sangiah S, Qualls CW. Xylazine-induced pulmonary edema in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1991;108:417-27.
- (18) Appostolakis E, Baikoussis B. Single or double drain after lung resection? *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;36(2):424-9.
- (19) Bardell T, Petsikas D. What keeps postpulmonary resection patients in hospital? *Can Respir J* 2003;10:86-9.
- (20) Baumann MH. Management of spontaneous pneumothorax. *Clin Chest Med* 2006;27:369-81.
- (21) Baumann MH. What size chest tube? What drainage system is ideal? And other chest tube management questions. *Curr Opin Pulm Med* 2003;9(4):276-81.
- (22) Baumann MH, Strange C, Heffner JE, Light RW, Kirby TJ, Klein J, et al. AACP Pneumothorax Consensus Group. Management of spontaneous pneumothorax: an American College of Chest Physicians Delphi consensus statement. *Chest* 2001;119(2):590-602.
- (23) Beards SC, Lipman J. Decreased cardiac index as an indicator of tension pneumothorax in the ventilated patient. *Anaesthesia* 1994;49:137-41.
- (24) Bennet WP, Alavanja MC, Blomeke B. Environmental tobacco smoke, genetic susceptibility and risk of lung cancer in never-smoking women. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:2009-16.
- (25) Bernaudin JF, Theven D, Pinchon MC. Protein transfer in hyperoxic induced pleural effusion in the rat. *Exp Lung Res* 1986;10:23-38.

- (26) Biggerstaff BJ. Comparing diagnostic tests: a simple graphic using likelihood ratios. *Stat Med* 2000;19:649-63.
- (27) Bilfinger T, Baram D. Sublobar resection in nonsmall cell lung carcinoma. *Curr Opin Pulm Med* 2008;14:292-6.
- (28) Birkmeyer JD. Improving outcomes with lung cancer surgery: selective referral or quality improvement? *Ann Surg Oncol* 2009;16:1.
- (29) Boffeta P. Human cancer from environmental pollutants: the epidemiological evidence. *Mutat Res* 2006;608(2):157-62.
- (30) Boffeta P, Agudo A, Ahrens W. Multicenter case-control study of exposure to environmental tobacco smoke and lung cancer in Europe. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1440-5.
- (31) Boffeta P, Pershagen G, Jockel KH. Cigar and pipe smoking and lung cancer risk: a multicenter study from Europe. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:697-708.
- (32) 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.
- (33) Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol* 2005;16(3):481-8.
- (34) Brandstetter RD, Cohen RP. Hypoxemia after thoracentesis: a predictable and treatable condition. *JAMA* 1979;242:1060-1.
- (35) Broaddus VC, Araya M, Carlton DP. Developmental changes in pleural liquid protein concentration in sheep. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:38-41.
- (36) Broaddus VC, Wiener-Kronish JP, Taub NC. Clearance of lung edema into the pleural space of volume-loaded anesthetized sheep. *J Appl Physiol* 1990;68:2623-30.
- (37) Broaddus VC, Light RW. Pleural effusion. In: Mason RJ, Broaddus VC, Murray JF, editors. *Textbook of respiratory medicine*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 191-6.
- (38) Broaddus VC, Wiener-Kronish JP, Berthiaume Y. Removal of pleural liquid and protein by lymphatics in awake sheep. *J Appl Physiol* 1988;64:384-90.

- (39) Brooks-Brunn JA. Validation of a predictive model for postoperative pulmonary complications. *Heart Lung* 1998;27(3):151-8.
- (40) Brunelli A, Cassivi S, Fibla J, Di Nunzio L. Pleural pressure immediately after pulmonary lobectomy: single versus double chest tubes for suction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;140(3):e52-e53.
- (41) Brunelli A, Cassivi SD, Halgren L. Risk factors for prolonged air leak after pulmonary resection. *Thorac Surg Clin* 2010;20:359-64.
- (42) Brunelli A, Cassivi SD, Salati M, Fibla J, Pompili C, Halgren L, et al. Digital measurements of air leak flow and intrapleural pressures in the immediate postoperative period predict risk of prolonged air leak after pulmonary lobectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;39(4):584-8.
- (43) Brunelli A, Monteverde M, Borri A, Salati M, Marasco RD, Refai M, et al. Comparison of water seal and suction after pulmonary lobectomy: a prospective randomized trial. *Ann Thorac Surg* 2004;77(6):1932-7.
- (44) Brunelli A, Sabbatini A, Xiume F, Refai M, Salati M, Marasco RD. Alternate suction reduces prolonged air leak after pulmonary lobectomy: a randomized comparison versus water seal. *Ann Thorac Surg* 2005;80(3):1052-5.
- (45) Brunelli A, Salati M, Refai M, Pompili C. Evaluation of a new chest tube removal protocol using direct air leak monitoring after lobectomy: a prospective randomized trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;37:56-60.
- (46) Brunelli A, Varela G, Refai M, Jiménez MF, Pompili C, Sabbatini A, et al. A scoring system to predict the risk of prolonged air leak after lobectomy. *Ann Thorac Surg* 2010;90:204-9.
- (47) Bu L, Li Y YF, Zhao H, Jiang GC, Li JF, Liu J, et al. A retrospective comparative study of the safety, completeness and efficacy of video-assisted thoracoscopic lobectomy versus open lobectomy for non small-cell lung cancer patients whose tumor size was greater than 5 cm. *Beijing Da Xue Xue Bao* 2011;43(6):866-72.
- (48) Buccheri G, Ferrigno D, Tamburini M. Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: a prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution. *Eur J Cancer* 1996;32A:1135.

- (49) Burke H. The lymphatics which drain the potential space between the visceral and the parietal pleura. *Am Rev Tuberc Pulmon Dis* 1959;79:52-65.
- (50) Carvalho P, Hilderbrandt J, Charan NB. Changes in bronchial and pulmonary arterial blood flow with progressive tension pneumothorax. *J Appl Physiol* 1996;81:1664-9.
- (51) Cerfolio RJ, Bass C, Katholi C. Prospective randomized trial compares suction versus water seal for air leaks. *Ann Thorac Surg* 2001;71(5):1613-7.
- (52) Cerfolio RJ, Bryant A. The benefits of continuous and digital air leak assessment alter elective pulmonary resection: a prospective study. *Thorac Surg* 2008;86:396-401.
- (53) Cerfolio RJ, Bryant AS, Skylizard L, Minnich DJ. Initial consecutive experience of completely portal robotic pulmonary resection with 4 arms. *J ThoracCardiovasc Surg* 2011;142(4):740-6.
- (54) Cerfolio RJ, Minnich DJ, Bryant AS. The removal of chest tubes despite an air leak or a pneumothorax. *Ann Thorac Surg* 2009;87(6):1690-4.
- (55) Chang SC, Shiao GM, Perng RP. Postural effect on gas exchange in patients with unilateral pleural effusions. *Chest* 1989;96:60-3.
- (56) Chen Z, Boreham J. Validation of a predictive model for postoperative pulmonary complications. *Semin Vasc Med* 2002;2(3):243-52.
- (57) Cheung MC, Hamilton K, Sheman R. Impact of teaching facility status and high-volume centers on outcomes for lung cancer resection: an examination of 13,469 surgical patients. *Ann Surg Oncol* 2009;16:3.
- (58) Churchill ED, Sweet RH, Souter L. The surgical management of carcinoma of the lung: a study of cases treated at the Massachusetts General Hospital from 1930-50. *J Thorac Cardiovasc Surg*. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1950;20:349-65.
- (59) Cohen BH. Is pulmonary dysfunction the common denominator for the multiple effects of cigarette smoking? *Lancet* 1978;2(8098):1024-7.
- (60) Cohen BH, Diamond EL, Graves CG, Kreiss P, Levy DA, Menkes HA, et al. A common familiar component in lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1977;2(8037):523-6.



- (61) Cooray GH. Defensive mechanisms in the mediastinum, with special reference to the mechanics of pleural absorption. *J Pathol Bacteriol* 1949;61:551-67.
- (62) Copas JB, Shi JQ. Reanalysis of epidemiological evidence on lung cancer and passive smoking. *BMJ* 2000;320:417.
- (63) Coultas DB, Samet JM. Occupational lung cancer. *Clin Chest Med* 1992;13:341-50.
- (64) Courtice FC, Simmonds WJ. Absorption of fluids from the pleural cavities of rabbits and cats. *J Physiol* 1949;109:117-30.
- (65) D'Andrilli A, Andreotti C, Ibrahim M, Ciccone AM, Venuta F, Mansmann U, et al. A prospective randomized study to assess the efficacy of a surgical sealant to treat air leaks in lung surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;35(5):817-20.
- (66) Daniels LJ. Thoracoscopic lobectomy: A safe and effective strategy for patients with stage I lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2002;74:860-8.
- (67) Davison AC, Hinkley D. Bootstrap methods and their application. 8th ed ed. Cambridge: Cambridge Series in Statistical and Probabilistic Mathematics; 2006.
- (68) Dawson AG, Hosmane S. Should you place one or two chest drains in patients undergoing lobectomy? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010;11(2):178-81.
- (69) De Leyn P, Lisonde M, Ninane V, Noppen M, Slabbynck H, Van Meerhaeghe A, et al. Guidelines on the management of spontaneous pneumothorax. Belgian Society of Pneumology. *Acta Chir Belg* 2005;105(3):265-7.
- (70) Delgado M, Medina M, Martínez-Gallego G, ómez A, Mariscal M, Palma S, et al. A prospective study of tobacco smoking as a predictor of complications in general surgery. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24(1):37-43.
- (71) Dilworth JP, White RJ. Postoperative chest infection after upper abdominal surgery: an important problem for smokers. *Respir Med* 1992;86(3):205-10.
- (72) Doll R, Hill AB. Smoking and carcinoma of the lung: preliminary report. *Br Med J* 1950;2:739.
- (73) Doll R, Hill AB. The mortality of doctors in relation to their smoking habits: a preliminary report. *Br Med J* 1954;4877:1451.

- (74) El-Sherif A, Gooding WE, Santos R. Outcomes of sublobar resection versus lobectomy for stage I non-small cell lung cancer: a 13-year analysis. *Ann Thorac Surg* 2006;82:408-16.
- (75) Estenne M, Yernault JC, De Troyer A. Mechanism of relief of dyspnea after thoracocentesis in patients with large pleural effusions. *Am J Med* 1983;74:813-9.
- (76) Ferguson MK, Lehman AG. Sleeve lobectomy or pneumonectomy: optimal management strategy using decision analysis techniques. *Ann Thorac Surg* 2003;76:1782.
- (77) Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007;18(3):581-92.
- (78) Fernández J, García JM, Marín F. Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC): Tratamiento de la fase estable. In: Soto JG, editor. *Manual de diagnóstico y terapéutica en Neumología*. 1 ed. Madrid: Ergon, SA; 2010. p. 279-89.
- (79) Fontham ET, Correa P, Reynolds P. Environmental tobacco smoke and lung cancer in non-smoking women. *JAMA* 1994;271:1752-75.
- (80) Friguls B, García-Algar O, Puig C. Exposición prenatal y posnatal al tabaco y síntomas respiratorios y alérgicos en los primeros años de vida. *Arch Bronconeumol* 2009;45(12):585-90.
- (81) Fuentes Gago MG. La cuantificación de la fuga aérea postoperatoria tras resección pulmonar disminuye la variabilidad de la práctica clínica Universidad de Salamanca.; 2009.
- (82) Gagarine A, Urschel JD, Miller JD, Bennett WF, Young JE. Preoperative and intraoperative factors predictive of length of hospital stay after pulmonary lobectomy. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2003;9:222-5.
- (83) Gajra A, Newman N, Gamble GP. Effect of number of lymph nodes sampled on outcome in patients with stage I non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:1029.
- (84) Gardner JW, Varadan VK, Awadelkarim O. *MEMS and smart devices*. Chichester: John Wiley & Sons Ltd; 2001.

- (85) George RB, Light RW, Matthay MA. *Mechanics of Respiration. Chest medicine: essentials of pulmonary and critical care medicine.* 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 24-38.
- (86) Gharagozloo F. Video-assisted thoracic surgery lobectomy for stage I lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2003;76:1009-15.
- (87) Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg* 1995;60:615.
- (88) Godtfredsen NS, Prescott E, Osler M. Effect of smoking reduction on lung cancer risk. *JAMA* 2005;294:1505.
- (89) Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007;2:706-14.
- (90) Goodman A, Davies CW. Efficacy of short-term versus long-term chest tube drainage following talc slurry pleurodesis in patients with malignant pleural effusions: a randomised trial. *Lung Cancer* 2006;54(1):51-5.
- (91) Govindan R, Morgensztern D, Page N. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: análisis of the surveillance, epidemiologic and end results database. *J Clin Oncol* 24, 453-459. 2006.
- (92) Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ, Kennedy C, Krasnik M et al. The IASCL Lung Cancer Staging Project: validation of the proposals for revision of the T, N and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007;2:694-705.
- (93) Groome PA., Bolejack G, Crowley JJ. The IASLC Lung Cancer Staging Project: validation of the proposals for revision of the T, N, and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007;2:694-8.
- (94) Guyton AC, Hall JE. *Tratado de Fisiología Médica.* 10ª ed ed. Madrid: Mc Graw Hill; 2001.

- (95) Hackshaw AK, Law MR, Wald NJ. The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. *BMJ* 1997;315(7114):980-8.
- (96) Hammond EC, Selikoff IJ, Seidman H. Asbestos exposure, cigarette smoking and death rates. *Br J Cancer* 1979;330:825-31.
- (97) Harris D, Kolen MJ. Examining the stability of Angoff's Delta item bias statistic using the bootstrap. *Educ Psychol Measur* 1989;49:81-7.
- (98) Henley SJ, Thun MJ, Chao A. Association between exclusive pipe smoking and mortality from cancer and other diseases. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:853.
- (99) Henry M, Arnold T, Harvey J. BTS guidelines for the management of spontaneous pneumothorax. *Thorax* 2003;58:39-52.
- (100) Hernández JR, Cordovilla MR, Heras F, Antolin T, Bollo E. Incidence of bronchopulmonary Cancer in Castilla y León and Cantabria in the year 2007. A study by the Castilla y León and Cantabria Respiratory Diseases Society (SOCALPAR). *Arch Bronconeumol* 2009.
- (101) Hoang T, Xu R, Schiller JH. Clinical model to predict survival in chemo-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with third-generation chemotherapy regimens based on eastern cooperative oncology group data. *J Clin Oncol* 2005;23:175.
- (102) Hodges CC FTEW. Evaluation of thoracic duct healing after experimental laceration and transection. *Vet Surg* 1993;22:431-5.
- (103) Instituto Nacional de Estadística. Estadísticas del movimiento natural de la población. Defunciones según causa de muerte. 2004.
- (104) Isowa N, Hasegawa S, Bando T, Wada H. Preoperative risk factors for prolonged air leak following lobectomy or segmentectomy for primary lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21:951-4.
- (105) Janerich DT, Thompson WD, Varela LR. Lung cancer and exposure to tobacco smoke in the household. *N Engl J Med* 1990;323:632.
- (106) Jemal A, Thun MJ, Ries LA, Howe HL, Weir HK, CenterMM, et al. Annual report to the nation on the status of cancer: 1975-2005, featuring trends in lung cancer, tobacco use, and tobacco control. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(23):1672-94.

- (107) Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008;58:71.
- (108) Jiang GC, Yang P, Li X, Liu J, Li J, Zhao H, et al. Video-assisted thoracoscopic surgery is more favorable than thoracotomy for administration of adjuvant chemotherapy after lobectomy for non-small cell lung cancer. *World J Surg Oncol* 2011;9:170.
- (109) Kim K, Kim HK, Park JS, Chang SW, Choi YS, KimJ, et al. Video-assisted thoracic surgery lobectomy: single institutional experience with 704 cases. *Ann Thorac Surg* 2010;89(6):S2118-S2122.
- (110) Kirschner PA. Porous diaphragm syndromes. *Chest Surg Clin N Am* 1998;8:449-72.
- (111) Klopp M, Pfannschmidt J, Dienemann H. Treatment of pleural empyema. *Chirurg* 2008;79(1):83-96.
- (112) Kodama K, Doi O, Higashiyama M, Yokouchi H. Intentional limited resection for selected patients with T1 N0 M0 non-small-cell lung cancer: A single institution study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;114:347.
- (113) Kraev A, Rassias D, Vetto J, Torosoff M. Wedge resection vs lobectomy. *Chest* 2007;131:136-40.
- (114) Krell WS, Rodarte JR. Effects of acute pleural effusion on respiratory system mechanics in dogs. *J Appl Physiol* 1985;59:1458-63.
- (115) Kvale PA, Simoff M, Prakash UB. Lung cancer. Palliative care. *Chest* 2003;123:284-90.
- (116) Lai-Fook SJ. Pleural mechanics and fluid exchange. *Physiol Rev* 2004;84:385-410.
- (117) Lan RS, Lo SK, Chuang ML. Elastance of the pleural space: a predictor for the outcome of pleurodesis in patients with malignant pleural effusion. *Ann Intern Med* 1997;126:768-74.
- (118) 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):613-7.

- (119) Laws D, Neville E, Duffy J. BTS guidelines for the insertion of a chest drain. *Thorax* 2003;58:53-9.
- (120) Leckie WJH, Tothill P. Albumin turnover in pleural effusions. *Clin Sci* 1965;29:339-52.
- (121) Lee L, Hanley SC, Robineau C, Sirois C, Mulder D, Ferri LE. Estimating the risk of prolonged air leak after pulmonary resection using a simple scoring system. *J Am Coll Surg* 2011;212:1027-32.
- (122) Lee W, Daly BD, DiPetrillo TA, Morelli DM. Limited resection for non-small cell lung cancer: observed local control with implantation of I-125 brachytherapy seeds. *Ann Thorac Surg* 2003;75:237.
- (123) Li X, Hemminki K. Familial multiple primary lung cancers: a population-based analysis from Sweden. *Lung Cancer* 2005;47:301-7.
- (124) Li YY, Li JC. Ultrastructural study of pleural lymphatic drainage unit and effect of nitric oxide on the drainage capacity of pleural lymphatic stomata in the rat. *Ann Anat* 2004;186:25-31.
- (125) Light RW. Chest tubes. In: Light RW, editor. *Pleural diseases*. 5<sup>a</sup> ed. Baltimore: **Williams & Wilkins**; 1995. p. 327-37.
- (126) Light RW. *Pleural diseases*. 5<sup>a</sup> ed ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
- (127) Light RW, Jenkinson SG, Minh VD. Observations on pleural fluid pressures as fluid is withdrawn during thoracentesis. *Am Rev Respir Dis* 1980;121:799-804.
- (128) Light RW, Stansbury DW, Brown SE. The relationship between pleural pressures and changes in pulmonary function following therapeutic thoracentesis. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:658-61.
- (129) Lopez-Encuentra A, Garcia-Lujan R, Rivas JJ. Comparison between clinical and pathologic staging in 2,994 cases of lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2005;79:974-9.
- (130) Lundback B, Lindberg A, Linstrom M, Ronmark E, Jonsson AC, Jonsson E, et al. Not 15 but 50% of smokers develop COPD?--Report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. *Respir Med* 2003;97(2):115-22.

- (131) Macchiarini P, Wain J, Almy S, Dartevelle P. Experimental and clinical evaluation of a new synthetic, absorbable sealant to reduce air leaks in thoracic operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117(4):751-8.
- (132) Mahalik NP. MEMS. 1st ed. ed. New Deli: 2007.
- (133) Mannino DM. Epidemiology and global impact of chronic obstructive pulmonary disease. *Semin Respir Crit Care Med* 2005;26(2):204-10.
- (134) Manser R, Wright G, Hart D. Surgery for early stage non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 1:CD004699. *Cochrane Database Syst Rev* 2005.
- (135) Marshall MB, Deeb ME, Bleier JI, Kuchackuk JC FJ, Kaiser LR, Shager JB. Suction vs water seal after pulmonary resection: a randomized prospective study. *Chest* 2002;121(3):831-5.
- (136) Matakidou A, Eisen T, Houlston RS. Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk. *Br J Cancer* 2005;93:825-31.
- (137) McKenna R, Mahtabifard A, Pickens A, Kusanaco D, Fuller C. Fast-Tracking After Video-Assisted Thoracoscopic Surgery Lobectomy, Segmentectomy, and Pneumonectomy. *Ann Thorac Surg* 2007;84:1663-8.
- (138) McKenna RJ. Complications and learning curves for video-assisted thoracic surgery lobectomy. *Ann Thorac Surg* 2008;18(3):275-80.
- (139) McKenna RJ, Houck W, Fuller CB. Video-assisted thoracic surgery lobectomy: experience with 1,100 cases. *Ann Thorac Surg* 2006;81:421.
- (140) Mecier O, Fadel E, de Perrot M, Mussot S, Stella F, Chapelier A, et al. Mercier O, Fadel E, de Perrot M, Mussot S, Stella F, Chapelier A, Dartevelle P. Surgical treatment of solitary adrenal metastasis from non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;130(1):136-40. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130(1):136-40.
- (141) Mentzer S, DeCamp MM, Harpole DH, Sugarbaker DJ. Thoracoscopy and video-assisted thoracic surgery in the treatment of lung cancer. *Chest* 1995;107:298S-305S.
- (142) Mery C, Pappas AN, Bueno R. Similar long-term survival of elderly patients with non-small cell lung cancer treated with lobectomy or wedge resection within the surveillance, epidemiology, and end results database. *Chest* 2005;128:237-41.

- (143) Milic-Emili J, Mead J, Turner JM. Improved technique for estimating pleural pressure from esophageal balloons. *J Appl Physiol* 1964;19:207-11.
- (144) Miller DL, Rowland CM, Deschamps C, Allen MS, Trastek VF, Pairolero PC. Surgical treatment of non-small cell lung cancer 1 cm or less in diameter. *Ann Thorac Surg* 2002;73(5):1545-50.
- (145) Miller KS, Harley RA, Sahn SA. Pleural effusions associated with ethchlorvynol lung injury result from visceral pleural leak. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:764-8.
- (146) Miserocchi G, Agostoni E. Contents of the pleural space. *J Appl Physiol* 1971;30:208-17.
- (147) Miura T, Shimada T, Shimada T. Lymphatic drainage of carbon particles injected into the pleural cavity of the monkey, as studied by video-assisted thoracoscopy and electron microscopy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;120:437-47.
- (148) Molina J, Yang P, Cassivi S. Non-Small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment and survivorship. *Mayo Clin Proc* 2008;83(5):584-94.
- (149) Moran JF, Jones RH, Wolfe WG. Regional pulmonary function during experimental unilateral pneumothorax in the awake state. *J Thorac Surg* 1977;74:396-402.
- (150) Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997;111:1710-5.
- (151) Nagai K, Sohara Y, Tsuchiya R. Prognosis of resected non-small cell lung cancer patients with intrapulmonary metastases. *J Thorac Oncol* 2007;2:282-8.
- (152) Nahid P, roaddus VC. Liquid and protein exchange. In: Light RW, Lee YC, editors. *Textbook of pleural diseases*. London: Arnold Publishers; 2003. p. 33-44.
- (153) Nakamura K, H KN, Taguchi M, Kabasawa K. Survival following lobectomy vs limited resection for stage I lung cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2005;92:1033-7.
- (154) Nakamura T, Iwasaki Y, Tanaka. Dynamics of pleural effusion estimated through urea clearance. *Jpn J Med* 1987;26:319-22.
- (155) Neagley SR, Zwillich CW. The effect of positional changes on oxygenation in patients with pleural effusions. *Chest* 1985;88:714-7.



- (156) Neff TA, Buchanan BD. Tension pleural effusion: a delayed complication of pneumothorax therapy in tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1973;111:543-8.
- (157) Negus RA, Chachkes JS, Wrenn K. Tension hydrothorax and shock in a patient with a malignant pleural effusion. *Am J Emerg Med* 1990;8:205-7.
- (158) Newcomb PA, Carbone PP. The health consequences of smoking: cancer. *Med Clin North Am* 1992;76:335.
- (159) Nishida O, Arellano R, Cheng DC. Gas exchange and hemodynamics in experimental pleural effusion. *Crit Care Med* 1999;27:583-7.
- (160) Nomura A, Stemmermann GN, Chyou PH, Marcus EB, Buist AS. Prospective study of pulmonary function and lung cancer. *Am Rev Respir Dis* 1991;144(2):307-11.
- (161) Noppen M. Pneumothorax and bronchopleural fistula. *Eur Respir Mon* 2006;36:165-76.
- (162) Norris RM, Jones JG, Bishop JM. Respiratory gas exchange in patients with spontaneous pneumothorax. *Thorax* 1968;23:427-33.
- (163) Ohtsuka T, Nakajima J, Kotsuka Y. Hemodynamic responses to intrapleural insufflation with hemipulmonary collapse. *Surg Endosc* 2001;15:1327-30.
- (164) Okada M, Nishio W, Sakamoto T. 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.
- (165) Okumura M, Goto M, Ideguchi K, Tamura M, Sasaki H, Matsumura A, et al. Factors associated with outcome of segmentectomy for non-small cell lung cancer: long-term follow-up study at a single institution in Japan. *Lung Cancer* 2007;58(2):231-7.
- (166) Okur E, Baysungur V, Tezel C, Sevilgen G, Ergene G, Gokce M, et al. Comparison of the single or double chest tube applications after pulmonary lobectomies. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;35(1):32-5.
- (167) Osaki T, Sugio K, Hanagiri T. Survival and prognostic factors of surgically resected T4 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2003;75:1745-52.
- (168) Paez JG, Janne PA, Lee JC. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinif therapy. *Science* 2004;304:1497-500.

- (169) Park B, Melfi F, Mussi A, Maisonneuve P, Spaggiari L, Da Silva RK, et al. Robotic lobectomy for non-small cell lung cancer (NSCLC): long term oncologic results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143(2):383-9.
- (170) Parkin DM, Bray P, Ferlay F, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55(2):74-108.
- (171) Parkin DM, Pisani P, Ferlay F. Estimates of the worldwide incidence of eighteen major cancer in 1985. *Int J Cancer* 1993;54(4):594-606.
- (172) Payne DK, Kinasewitz GT, Gonzalez E. Comparative permeability of canine visceral and parietal pleura. *J Appl Physiol* 1988;65:2558-65.
- (173) Pearl R. Tobacco smoking and longevity. *Science* 1938;87:216.
- (174) Peces-Barba G, Barberà JA, Agustí A, Casanova C, Casas A, Izquierdo JL. Guía Clínica SEPAR-ALAT de diagnóstico y tratamiento de la EPOC. *Arch Bronconeumol* 2008;44:271-81.
- (175) Peto R, Darby S, Deo H. Smoking, smoking cessation and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. *BMJ* 2000;321:323.
- (176) Pettersen RP, Pham D, Burfeind WR. Thoracoscopic lobectomy facilitates the delivery of chemotherapy after resection for lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2007;83:1245.
- (177) Pettiford B, Schuvert MJ, Santos R, Landreneau RJ. Role of sublobar resection in the surgical management of non-small cell lung cancer. *Thorac Surg Clin* 2007;17:175-90.
- (178) Pirozynski M. 100 years of lung cancer. *Respir Med* 2006;100:2073-84.
- (179) Pistolesi M, Miniati M, Giuntini C. Pleural liquid and solute exchange. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:825-47.
- (180) Poe RH, Dass T, Celebic A. Small airway testing and smoking in predicting risk in surgical patients. *Am J Med Sci* 1982;283(2):57-63.
- (181) Port JL, Korst RJ, Lee PC. Surgical resection for multifocal (T4) non-small cell lung cancer: Is the T4 designation valid? *Ann Thorac Surg* 2007;83:397-404.

- (182) Report of the Surgeon General. health consequences of smoking: Cancer. Washington: US Department of Health and Human Services; 1982. Report No.: DHHS (PHS) 82-50179.
- (183) Rivas JJ, Jiménez MF, Molins L, Pérez-Trullén A, Torres J. Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento del neumotórax espontáneo. Arch Bronconeumol 2008;44:437-48.
- (184) Rivera C, Bernard A, Falcoz P, Thomas P, Schmidt A, Benard S, et al. Characterization and prediction of prolonged air leak after pulmonary resection: a nationwide study setting up the index of prolonged air leak. Ann Thorac Surg 2011;92:1062-8.
- (185) Robinson LA, Ruckdeschel JC, Wagner H, Stevens CW. Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest 2007;132:243-9.
- (186) Robinson LA, Wagner H, Ruckdeschel JC. Treatment of stage IIIA non-small cell lung cancer. Chest 2003;123:202-9.
- (187) Rocco G, Internullo E, Cassivi SD, Van Raemdonck D, Ferguson MK. The variability of practice in minimally invasive thoracic surgery for pulmonary resections. Thorac Surg Clin 2008;18(3):235-47.
- (188) Romero S, Martin C, Hernandez L. Effect of body position on gas exchange in patients with unilateral pleural effusion: influence of effusion volume. Respir Med 1995; 89: 297-301 1995;89:297-301.
- (189) Romero-Candeira S, Fernández C, Martin C. Influence of diuretics on the concentration of proteins and other components of pleural transudates in patients with heart failure. Am J Med 2001;110:681-6.
- (190) Roviario G, Rebuffat C, Varoli F, Vergani C, Mariani C, Mariocco M. Videoendoscopic pulmonary lobectomy for cancer. Surg Laparosc Endosc 1992;2:244-7.
- (191) Rowell NP, Williams CJ. Radical radiotherapy for stage I/II non-small cell lung cancer in patients not sufficiently fit for or declining surgery (medically inoperable). Cochrane Database Syst Rev. 2001. Ref Type: Internet Communication

- (192) Rowell NP, Williams CJ. Radical radiotherapy for stage I/II non-small cell lung cancer in patients not sufficiently fit for or declining surgery (medically inoperable): a systematic review. *Thorax* 2001;56:628-34.
- (193) Rutherford RB, Hurt HH, Brickman RD. The pathophysiology of progressive, tension pneumothorax. *J Trauma* 1968;8:212-27.
- (194) Samet JM. Health benefits of smoking cessation. *Clin Chest Med* 1991;12:669.
- (195) Sánchez de Cos J, Miravet L, Abal J, Nuñez A, Hernández J, Castañar AM, et al. The EpicliCP-2003 Study: a Multicenter Epidemiological and Clinical Study of Lung Cancer in Spain. *Arch Bronconeumol* 2006;42(9):446-52.
- (196) Saunders M, Dische S, Barrett A. Continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small cell lung cancer: mature data from the randomised multicentre trial. CHART Steering committee. *Radiother Oncol* 1999;52:137-49.
- (197) Scagliotti GV, Selvaggi G, Novello S. The biology of epidermal growth factor receptor in lung cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10:4227-32.
- (198) Sculier JP, Chansky K, Crowley J. The impact of additional prognostic factors on survival and their relationship with the anatomical extent of disease expressed by the 6th Edition of the TNM Classification of Malignant Tumors and the proposals for the 7th Edition. *J Thorac Oncol* 2010;3:457-60.
- (199) Shaper AG, Wannamethee SG, Walker M. Pipe and cigar smoking and major cardiovascular events, cancer incidence and all-cause mortality in middle-aged British. *Int J Epidemiol* 2003;32(5):802-8.
- (200) Shinto RA, Light RW. The effects of diuresis upon the characteristics of pleural fluid in patients with congestive heart failure. *Am J Med* 1990;88:230-3.
- (201) Silvestri GA, Tanoue LT, Margolis ML. The noninvasive staging of non-small cell lung cancer: the guidelines. *Chest* 2003;123:147-51.
- (202) Skillrud S, Offord KP, Miller RD. Higher risk of lung cancer in chronic obstructive pulmonary disease. A prospective, matched, controlled study. *Ann Intern Med* 1986;105(4):503-7.

- (203) Smith LE, Denishenko MF, Bennet WP. Targeting of lung cancer mutational hotspots by polycyclic aromatic hydrocarbons. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:803.
- (204) So SY, Yu DY. Catheter drainage of spontaneous pneumothorax: suction or no suction, early or late removal? *Thorax* 1982;37:46-8.
- (205) Sobradillo V, Miravittles M, Gabriel R, Jiménez- Ruiaz CA, Villasante C, Masa JF. Geographic variations in Prevalence and underdiagnosis of COPD. Results of the IBERPOC multicenter Epidemiological study. *Chest* 2000;118:981-9.
- (206) Society of Cardiothoracic Surgeons of Great Britain and Ireland Working Party. BTS guidelines: guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. *Thorax* 2001;56:89-108.
- (207) Sonnenblick M, Melzer E, Rosin AJ. Body positional effect on gas exchange in unilateral pleural effusion. *Chest* 1983;83:784-6.
- (208) Sorahan T, Burges DCL, Hamilton L. Lung cancer mortality in nickel/chromium plater 1946-1995. *Occup Environ Med* 1998;55:236-41.
- (209) Stang P, Lydick E, Silberman C, Kempel A, Keating ET. The prevalence of COPD: using smoking rates to estimate disease frequency in the general population. *Chest* 2000;117(5Suppl2):354S-9S.
- (210) Stashenko GJ, Robichaux A, Lee YC. Pleural fluid exchange in rabbits. *Respirology* 2007;12(4):495-9.
- (211) Stewart PB. The rate of formation and lymphatic removal of fluid in pleural effusions. *J Clin Invest*. *J Clin Invest* 1963;42:258-62.
- (212) Stolz AJ, Schützner J, Lischke R, Simonek J, Pafko P. Predictors of prolonged air leak following pulmonary lobectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27(2):334-6.
- (213) Taimur S, Edelman MJ. Taimur S, Edelman MJ. Treatment options for brain metastases in patients with non-small-cell lung cancer. *Curr Oncol Rep*. 2003;5(4):342-6. *Curr Oncol Rep* 2003;5(4):342-6.
- (214) Tanvetyanon T, Robinson LA, Schell MJ. Outcomes of adrenalectomy for isolated synchronous versus metachronous adrenal metastases in non-small-cell lung cancer: a systematic review and pooled analysis. *J Clin Oncol* 2008;26:1142-7.

- (215) Taylor AE, Johnson DC, Kazemi H. Environmental tobacco smoke and cardiovascular disease. A position paper from the Council on Cardiopulmonary and Critical Care, American Heart Association. *Circulation* 1992;86(2):699-702.
- (216) Tockman MS, Anthonisen NR, Wright EC, Donithan MG. Airways obstruction and the risk for lung cancer. *Ann Intern Med* 1987;106(4):512-8.
- (217) Torres JP, Campo A, Casanova C, Aguirre-Jaime A, Zulueta J. Gender and chronic obstructive pulmonary disease in high-risk smokers. *Respiration* 2006;73(3):279.
- (218) Travis WD, Giroux DJ, Chansky K, Crowley J, Asamura H, Brambilla E. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the inclusion of bronchopulmonary carcinoid tumors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008;3:1213-23.
- (219) Traylor JJ, Chan K, Wong I. Large pleural effusions producing signs of cardiac tamponade resolved by thoracentesis. *Am J Cardiol* 2002;89:106-8.
- (220) US Department of Health EaW. Smoking and Health: Report of the Advisory Committee to the Surgeon General of the Public Health Service. Washington; 1964. Report No.: PHS 1103.
- (221) van Diemen CC, Postma DS, Vonk JM, Bruinenberg M, Nolte IM. Decorin and TGF-beta1 polymorphisms and development of COPD in a general population. *Respir Res* 2006;16:7-19.
- (222) Varela G, Brunelli A, Jiménez MF, Di Nunzio L, Novoa NM, Aranda JL, et al. Chest drainage suction decreases differential pleural pressure after upper lobectomy and has no effect after lower lobectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;37(3):531-4.
- (223) Varela G, Jiménez MF, Novoa NM, Aranda JL. Estimating hospital costs attributable to prolonged air leak in pulmonary lobectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27:329-33.
- (224) Varela G, Jiménez MF, Novoa NM, Aranda JL. **Postoperative chest tube management: measuring air leak using an electronic device decreases variability in the clinical practice.** *Eur J Cardiothorac* 2009;35:28-31.
- (225) Vaska K, Wann LS, Sagar K. Pleural effusion as a cause of right ventricular diastolic collapse. *Circulation* 1992;86:609-17.

- (226) Veronesi G, Galetta D, Maisonneuve P, Melfi F, Schmid RA, Borri A, et al. Four-arm robotic lobectomy for the treatment of early-stage lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;140(1):19-25.
- (227) Viegi G, Scognamiglio A, Baldacci S, Pistelli F, Carrozzi L. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respiration* 2001;68(1):4-19.
- (228) Villablanca AC, McDonald JM, Rutledge JC. Smoking and cardiovascular disease. *Clin Chest Med* 2000;21(1):159-72.
- (229) Villena V, López-Encuentra A, Pozo F. Measurement of pleural pressure during therapeutic thoracentesis. *Am J respir Crit Care Med* 2000;162:1534-8.
- (230) Vineis P, Airoidi L, Veglia P, Olgiati L, Pastorelli R, Autrup H, et al. Environmental tobacco smoke and risk of respiratory cancer and chronic obstructive pulmonary disease in former smokers and never smokers in the EPIC prospective study. *BMJ* 2005;330(7486):277.
- (231) Vineis P, Husgafvel K. Air pollution and cancer: biomarker studies in human population. *Carcinogenesis* 2005;26(11):1846-55.
- (232) Wald NJ, Watt HC. Prospective study of effect of switching from cigarettes to pipes or cigars on mortality from three smoking related diseases. *BMJ* 1997;314:1860.
- (233) Walker WS. Long-term outcomes following VATS lobectomy for non-small cell bronchogenic carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;23:397.
- (234) Wang JS, Tseng CH. Changes in pulmonary mechanics and gas exchange after thoracentesis on patients with inversion of a hemidiaphragm secondary to large pleural effusion. *Chest* 1995;107:1610-4.
- (235) Wang NS. The performed stomas connecting the pleural cavity and the lymphatics in the parietal pleura. *Am Rev Respir Dis* 1975;111:12-20.
- (236) Wang PM, Lai-Fook SJ. Regional pleural filtration and absorption measured by fluorescent tracers in rabbits. *Lung* 1999;177:289-309.
- (237) Warren WH, Faber LP. Segmentectomy versus lobectomy in patients with stage I pulmonary carcinoma. Five-year survival and patterns of intrathoracic recurrence. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107(4):1087-93.

- (238) West JB. Fisiología respiratoria. 5ª ed ed. Madrid: EMP;1996.; 1996.
- (239) Westra WH, Slebos RJ, Offerhaus GJ. KRAS oncogen activation in lung adenocarcinomas from former smokers. Evidence that KRAS mutatuions are an early and irreversible event in the development of adenocarcinoma of the lung. *Cancer* 1993;72:432-8.
- (240) Whithrow MJ, Smith BJ, Pilotto LS. Environmental exposure to carcinogens causing lung cancer: epidemiological evidence from the medical literature. *Respirology* 2003;8(4):513-21.
- (241) Wiener-Kronish JP, Broaddus VC. Interrelationship of pleural and pulmonary interstitial liquid. *Ann Rev Physiol* 1993;55(209):216.
- (242) Wiener-Kronish JP, Broaddus VC, Albertine KH. Relationship of pleural effusions to increased permeability pulmonary edema in anesthetized sheep. *J Clin Invest* 1988;82:1422-9.
- (243) Wiener-Kronish JP, Matthay MA, Callen PW. Relationship of pleural effusions to pulmonary hemodynamics in patients with congestive heart failure. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:1253-6.
- (244) Wiener-Kronish JP, Sakuma T, Kudoh I. Alveolar epithelial injury and pleural empyema in acute P. aeruginosa pneumonia in anesthetized rabbits. *J Appl Physiol* 1993;75:1661-9.
- (245) Wild P, Perdrix A, Romazini S. Lung cancer mortality in a site producing hard metals. *Occup Environ Med* 2000;57:568-72.
- (246) Wynder EL, Graham EA. Etiologic factors in bronchiogenic carcinoma with special reference to industrial exposures: report of eight hundred fifty-seven proved cases. *A M A Arch Ind Hyg Occup Med* 1951;4:221.
- (247) Yamamoto K, Ohsumi A, Kojima F, Imanishi N. Long-term survival alter Video-Assisted Thoracic Surgery lobectomy for primary lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2010;89:353-9.
- (248) Yang P, Bamlet WR, Sun Z, Ebbert JO, Aumry MC. Alpha1-antitrypsin and neutrophil elastase imbalance and lung cancer risk. *Chest* 2005;128(1):445-52.





# ÍNDICE DE ABREVIATURAS

1.  $\pi$ : Presión oncótica.
2. ACCP: Abreviatura inglesa de *American College of Chest Physicians*.
3. AJCC-UICC: Abreviatura inglesa de los comités *American Joint Cancer Comitte* y de la *International Union Against Cancer*.
4. ASA: Clasificación del riesgo anestésico de la Sociedad Americana de Anestesia.
5. AUC: Área bajo la curva. Abreviatura inglesa de *area under the curve*.
6. BMI: Índice de masa corporal. Abreviatura inglesa de *Body Mass Index*.
7. CI: Circuitos integrados.
8. CO<sub>2</sub>: Dióxido de carbono.
9. COPD: Abreviatura inglesa de *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*.
10. CP: Cáncer de pulmón.
11. CPCP: Carcinoma de pulmón célula pequeña.
12. CPM: Cáncer de pulmón microcítico.
13. CPNCP: Carcinoma de pulmón no célula pequeña.
14. CPNM: Cáncer de pulmón no microcítico.
15. CPT: Capacidad pulmonar total.
16. CRF: Capacidad residual funcional.
17. Curvas ROC: Gráfico que representa todos los pares de sensibilidad-especificidad obtenidos de la variación continua de los puntos de corte en todo el rango de resultados observados.
18. CV: Capacidad vital.
19. EGFR: Receptor del factor de crecimiento epidérmico.
20. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
21. DLCO%: Porcentaje del teórico de la DLCO.
22. DLCO: Difusión del monóxido de carbono según corrección de Cotes-Chin.
23. DLCO<sub>ppo</sub>: Valor estimado postoperatorio de la DLCO.
24. ECG: Electrocardiograma.
25. EGFR: Receptor del factor de crecimiento epidérmico.
26. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
27. FAP: Fuga aérea prolongada.
28. FBP: Fístula broncopleurales
29. FEV<sub>1</sub>%: Porcentaje del teórico del FEV.
30. FEV<sub>1</sub>: Volumen espiratorio forzado máximo durante el primer segundo.
31. FEV<sub>1</sub>/FVC: Índice de Tiffeneau.
32. FVC: Capacidad vital forzada.
33. GOLD: Abreviatura inglesa de *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*.
34. IAM: Infarto agudo de miocardio.
35. IASLC: Abreviatura inglesa de *International Association for the Study of Lung Cancer*.
36. IPAL: Abreviatura inglesa de *Index of prolonged air leak* (Score de predicción de fuga aérea).
37. LDH: Lactato deshidrogenasa.
38. LP: Líquido pleural.
39. MEMS: Sistema Microelectromecánico (Micro-electro-mechanical-system).
40. NSCLC: Abreviatura inglesa de *Non-small cell lung cancer*.
41. O<sub>2</sub>: Oxígeno.
42. P(A-a)O<sub>2</sub>: Gradiente alveolo-arterial de oxígeno.
43. PaCO<sub>2</sub>: Presión parcial de anhídrido carbónico en sangre arterial.

44. PaO<sub>2</sub>: Presión parcial de oxígeno en sangre arterial.
45. PET: Tomografía por emisión de positrones.
46. P esp: Presión espiratoria.
47. PFR: Pruebas de función respiratoria.
48. P<sub>h</sub>: Presión hidrostática.
49. PIB: Producto interior bruto.
50. P ins: Presión inspiratoria.
51. PLP: Abreviatura del inglés *pleural liquid pressure*. Presión de líquido pleural.
52. PSP: Abreviatura inglesa de *pleural surface pressure*. Presión de superficie pulmonar.
53. p-valor: Probabilidad de azar.
54. QT: Quimioterapia.
55. RR: Riesgo relativo.
56. RT: Radioterapia.
57. SCLC: Abreviatura inglesa de *Small cell lung cancer*.
58. SEER: Abreviatura inglesa de *Surveillance, Epidemiology, and End Results*.
59. TAC: Tomografía computerizada.
60. TGF: Factor de crecimiento tisular.
61. TNM: Extensión anatómica tumoral. Donde T hace referencia al tamaño tumoral y a su afectación directa de otras estructuras, N a la afectación ganglionar y M a la afectación metastásica.
62. VATS: Abreviatura inglesa de *Video-assisted thoracic surgery*.
63. VEGF: Factor de crecimiento del endotelio vascular.

# ÍNDICE DE IMÁGENES

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.	Esquema de los valores de presión durante el ciclo respiratorio	30
Figura 2.	Influencia del líquido pleural en las presiones pleurales	34
Figura 3.	Curva presión-volumen en pacientes con neumotórax	44
Figura 4.	Válvula de Heimlich	55
Figura 5.	Sistema colector de 3 cámaras	56
Figura 6.	Sistema colector portátil	56
Figura 7.	Sistema digital	57
Figura 8.	A) Modelo de regresión logística binomial. B) Regresión logística multinomial	91

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfica 1.	Tipos de lobectomía	80
Gráfica 2.	Tipos de fuga aérea	81
Gráfica 3.	Complicaciones postoperatorias	85
Gráfica 4.	Fuga aérea- Presiones intrapleurales de un paciente del grupo T0	86
Gráfica 5.	Fuga aérea- Presiones intrapleurales de un paciente del grupo T1	87
Gráfica 6.	Fuga aérea- Presiones intrapleurales de un paciente del grupo T2	87
Gráfica 7.	Representación gráfica de las presiones pleurales espiratorias medias	92
Gráfica 8.	Representación gráfica de las presiones pleurales inspiratorias medias	93
Gráfica 9.	Representación gráfica de las presiones pleurales diferenciales medias	93
Gráfica 10.	Representación gráfica de las presiones pleurales espiratorias medias T'0 y T'1	94

Gráfica 11.	Representación gráfica de las presiones pleurales inspiratorias medias T'0 y T'1	95
Gráfica 12.	Representación gráfica de las presiones pleurales diferenciales medias T'0 y T'1.	96
Gráfica 13.	Curva COR Presión espiratoria.	100
Gráfica 14.	Grupos de riesgo de fuga aérea prolongada según flujo aéreo y presión espiratoria dicotomizadas.	102

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.	Pacientes EPOC según escala GOLD.	80
Tabla 2.	Análisis descriptivo de variables cuantitativas.	81
Tabla 3.	Tabla de contingencia con los tipos de fuga aérea y la presencia o no de EPOC.	82
Tabla 4.	Tabla de contingencia: Tipos de fuga aérea (reclasificación en 2 grupos) según presencia de EPOC.	83
Tabla 5.	Tabla de contingencia con los tipos de fuga aérea en relación a la alteración en DLCO.	84
Tabla 6.	Reclasificación tipos de fuga aérea relacionados a la alteración en DLCO.	84
Tabla 7.	Variables creadas derivadas de los datos de presión intrapleural.	90
Tabla 8.	Análisis de regresión logística binomial de las variables derivadas de la presión intrapleural.	97
Tabla 9.	Análisis de regresión logística multinomial de las variables derivadas de la presión intrapleural.	99
Tabla 10.	Pacientes con y sin FAP para análisis ROC.	101
Tabla 11.	Escala de Karnofsky.	126
Tabla 12.	Escala ECOG.	127