

**UNIVERSIDAD DE SALAMANCA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA**



UTILIDAD DE LA DISTANCIA RECORRIDA EN UNA PRUEBA DE EJERCICIO INCREMENTAL COMO PREDICTOR DE MORBILIDAD POSTOPERATORIA EN LA RESECCIÓN DEL CÁNCER DE PULMÓN. ABORDAJE MULTIDISCIPLINAR: CIRUGÍA TORÁCICA - ANESTESIOLOGÍA

Tesis Doctoral para optar al Grado de Doctor en Medicina y Cirugía

Directores de Tesis:

Dr. Clemente Muriel Villoria

Departamento de Cirugía. Catedrático de Anestesiología y Reanimación de la Universidad de Salamanca

Dr. Marcelo F. Jiménez López

Departamento de Cirugía. Profesor asociado de Cirugía de la Universidad de Salamanca

Presentada por: Gema Martínez Ragüés

Licenciada en Medicina y Cirugía

Salamanca, Octubre 2010

*A Pablo. A mis niños.
En reconocimiento por vuestro tiempo.
A mi madre.*

AGRADECIMIENTOS

Me resulta muy grato poder expresar mi agradecimiento a todos aquellos que han colaborado para que este estudio de investigación sea una realidad. Muy especialmente:

Al Profesor D. Clemente Muriel Villoria, por despertar en mí el espíritu de la investigación y poner a mi alcance todos los medios necesarios para que esta Tesis Doctoral pudiera ver la luz. Sus consejos y experiencia me han sido de gran ayuda para orientarme en el difícil camino de la Investigación Médica.

Al Doctor D. Marcelo F. Jiménez López por dedicarme su tiempo. Su gran capacidad de trabajo y su minuciosidad científica han sido fundamentales para la realización de esta Tesis.

A mis queridos compañeros del Servicio de Anestesiología y Reanimación del Hospital Universitario de Salamanca, en especial a la Dra. del Barrio por sus buenos consejos y su incondicional apoyo, tanto profesional como personal.

A todo el personal del quirófano de Cirugía Torácica Oscar, Eva, Belén y María José, por las largas horas de trabajo compartidas. Por su amistad y su ayuda.

Al Doctor D. Gonzalo Varela, por ofrecerme el apoyo con el que siempre se ha distinguido a la Unidad de Cirugía Torácica del Hospital Universitario de Salamanca.

A todos los pacientes, por confiar en nosotros y colaborar en las investigaciones

ÍNDICE

	Página
1.- INTRODUCCIÓN	1
1.1.- FISIOLOGÍA RESPIRATORIA BÁSICA	7
1.1.1.- Intercambio pulmonar de gases	7
1.- Mecánica de la ventilación	8
- <i>Presiones de impulsión del gas</i>	8
- <i>Resistencias en la vía aérea</i>	8
- <i>Trabajo de la ventilación</i>	13
2.- Principios biofísicos de la difusión de gases	15
- <i>Leyes de la difusión de gases</i>	15
- <i>Estructura de la membrana alveolocapilar</i>	20
3.- Intercambio alveolocapilar de O ₂ y CO ₂	22
4.- Perfusión pulmonar. Relación V/Q	25
- <i>Papel del sistema nervioso autónomo (SNA) en la regulación del flujo sanguíneo pulmonar</i>	26
- <i>Efecto de los gradientes de presión hidrostática en el flujo sanguíneo pulmonar regional</i>	26
- <i>Efectos del ejercicio en el flujo de sangre a través de las distintas regiones pulmones</i>	28
- <i>Efecto del gasto cardiaco aumentado sobre la circulación pulmonar durante el ejercicio intenso</i>	28
- <i>Relación V/Q</i>	29
5.- Conceptos fundamentales sobre transporte de O ₂ y CO ₂	30
1.1.2.- Relación consumo/aporte de O ₂	33
1.- Aporte de O ₂ (DO ₂)	33
2.- Demanda de O ₂	33
3.- Consumo de O ₂ (VO ₂)	34
4.- Cociente de extracción de O ₂ (EO ₂)	35
5.- Dependencia del VO ₂ . VO ₂ crítico. Extracción crítica de O ₂	36
1.2.- ELEMENTOS BÁSICOS PARA LA INTERPRETACIÓN DE PRUEBAS DE TOLERANCIA AL EJERCICIO	38
1.2.1.- Importancia de los sistemas metabólicos durante el ejercicio	38
1.- Sistema del fosfágeno	39

	Página
2.- Sistema del glucógeno y ácido láctico	39
3.- Sistema aerobio	39
1.2.2.- Mecanismos adaptativos durante el ejercicio	40
1.- Adaptaciones metabólicas	41
2.- Adaptaciones cardiocirculatorias	41
3.- Adaptaciones respiratorias	44
4.- Integración de sistemas en las fases del ejercicio intenso	45
- <i>Fase de entrada</i>	45
- <i>Fase de estabilización o estado estable</i>	46
- <i>Fase de fatiga</i>	46
- <i>Fase de recuperación</i>	47
1.2.3.- Tipos de pruebas de esfuerzo	48
1.- Pruebas de esfuerzo sencillas	48
2.- Pruebas de ejercicio cardiopulmonar	52
1.2.4.- Parámetros de relevancia	54
1.- Consumo de O ₂ máximo (VO _{2max})	54
2.- Consumo de O ₂ pico (VO _{2pico})	55
3.- Umbral láctico o umbral anaeróbico	55
4.- Carga crítica	57
5.- Equivalente metabólico (MET)	57
6.- Predicción del VO _{2max}	58
1.3.-EPOC Y CÁNCER DE PULMÓN	61
1.3.1.- Tabaco	63
1.3.2.- Estudios de prevalencia sobre EPOC en España	68
1.4.-MORBILIDAD PREOPERATORIA EN EL PACIENTE CON CÁNCER DE PULMÓN	71
1.4.1.- Factores clínicos no modificables	71
1.- Edad	71
2.- Género	74
1.4.2.- Factores clínicos modificables	76
1.- Comorbilidad	76

	Página
2.- Estado nutricional y albúmina plasmática	80
1.4.3.- Evaluación funcional preoperatoria	81
1.- Evaluación respiratoria	82
2.- Espirometría y gasometría	83
3.- Difusión pulmonar	85
- <i>Efecto de la quimioterapia de inducción sobre la DLCO</i>	86
4.- Estudios de capacidad de ejercicio	87
- <i>Valor de la desaturación durante el ejercicio como predictor de riesgo posquirúrgico</i>	92
5.- Estimación de la función pulmonar postoperatoria	94
6.- Índices de integración multifactorial	98
1.5.- ALGORITMO ACTUAL PARA LA TOMA DE DECISIONES EN CUANTO A LA OPERABILIDAD EN PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN	100
1.5.1.- Algoritmos de estimación prequirúrgica de reserva cardiopulmonar	101
2.- HIPÓTESIS DE TRABAJO	106
3.- OBJETIVOS	108
4.- MÉTODO DE TRABAJO	110
4.1.- POBLACIÓN ESTUDIADA	111
4.1.1.- Criterios de inoperabilidad de los pacientes	111
4.1.2.- Cuidados preoperatorios	112
4.1.3.- Cuidados postoperatorios	112
4.1.4.- Fuentes de información	113
4.1.5.- Control de calidad de la información introducida	113
4.2.- VARIABLES ANALIZADAS	113
4.2.1.- Variable dependiente	113
4.2.2.- Variables independientes	114
1.- Edad	114
2.- Índice de masa corporal	115

	Página
3.- FEV ₁ ppo	115
4.- DLCOppo	115
5.- Distancia recorrida en la prueba de ejercicio	116
4.3.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO	117
4.3.1.- Análisis descriptivo de las variables	117
4.3.2.- Correlación entre las variables independientes y la variable dependiente: análisis univariante	117
4.3.3.- Correlación entre las variables independientes y la variable dependiente: análisis multivariante	118
4.3.4.- Análisis de sensibilidad y especificidad de las probabilidades de complicación calculadas	118
4.3.5.- Paquetes estadísticos utilizados	118
5.- RESULTADOS	119
5.1.- POBLACIÓN ESTUDIADA	120
5.2.- ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES CONTINUAS	122
5.3.- CORRELACIÓN ENTRE LAS VARIABLES INDEPENDIENTES Y LA VARIABLE DEPENDIENTE: ANÁLISIS UNIVARIANTE	126
5.4.- CORRELACIÓN ENTRE LAS VARIABLES INDEPENDIENTES Y LA VARIABLE DEPENDIENTE: ANÁLISIS MULTIVARIANTE	128
5.5.- ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD	130
6.- DISCUSIÓN	133
6.1.- INTERÉS DEL TEMA	134
6.2.- METODOLOGÍA	135
6.2.1.- Población estudiada	135
6.2.2.- Calidad de los registros introducidos en la base de datos	136
6.2.3.- Selección de las variables predictoras	136
1.- Edad	136

	Página
2.- IMC	137
3.- FEV ₁ ppo	138
4.- DLCOppo	140
5.- Distancia recorrida	140
6.2.4.- Elección de la variable dependiente	142
6.3.- INTERPRETACIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS	142
6.3.1.- Resultados Del análisis de regresión logística	142
7.- CONCLUSIONES	147
8.- BIBLIOGRAFÍA	149
9.- ÍNDICE DE ABREVIATURAS	178
10.- ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS	182

INTRODUCCIÓN

La Sociedad Española de neumología y cirugía torácica (SEPAR), en una nota de prensa emitida el 15 de febrero de 2009 informó acerca de la prevalencia y mortalidad del cáncer de pulmón (CP) y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Ambas patologías tienen una alta prevalencia y una alta mortalidad que aumentará aún más en los próximos años.

La EPOC causa cada año 18.000 muertes en España, esto supone 49 muertes al día. La EPOC es la primera causa de muerte evitable y, la única patología relacionada con el tabaquismo que sigue aumentando en número de casos. Según el estudio “*epidemiologic study of COPD in Spain*” (EPISCAN)⁽¹⁾, la prevalencia de la EPOC en España afecta al 10,2% de la población entre 40 y 80 años, alrededor de un millón y medio de personas, pero se prevé que esta cifra aumente en los próximos años. Más del 70 % de los casos de EPOC se deben al tabaquismo.

20.000 nuevos casos de CP se diagnostican cada año. El tabaquismo destaca como importante factor de riesgo para el desarrollo de EPOC y CP. La incidencia de CP es entre 2 y 5 veces superior en pacientes con EPOC. El CP es ya la primer causa de muerte por cáncer en hombres mientras que en mujeres es la cuarta, aunque se incrementa a un ritmo anual de 2,4 desde 1990 debido a la incorporación en el hábito de fumar en los años anteriores.

El 85% de los casos de CP se diagnostican en fases avanzadas de la enfermedad por lo que las posibilidades de aplicar un tratamiento curativo eficaz son muy bajas. El CP en España, causa 17.300 muertes anuales frente a 20.000 nuevos casos diagnosticados. Sólo un tercio de los enfermos con CP tienen lesiones reseables en el momento del diagnóstico y cierto número de ellos no se pueden operar debido a disfunciones cardiorrespiratorias importantes⁽²⁾.

A pesar de los avances en los tratamientos médicos, la resección quirúrgica sigue siendo el único tratamiento curativo del CP. En los últimos años se han publicado gran cantidad de estudios relacionados con la evaluación preoperatoria de pacientes con CP.

El CP representa una de las principales causas de muerte en la actualidad. La exéresis quirúrgica sigue siendo el tratamiento de elección en los estadios iniciales, y sus resultados dependerán tanto de la correcta evaluación oncológica como de una

cuidadosa selección perioperatoria global que prevea la aparición de complicaciones inherentes a este tipo de cirugía. No puede obviarse que la presencia de complicaciones ligadas a la cirugía determina también el pronóstico vital de los pacientes.

El criterio de operabilidad consiste en definir qué mortalidad operatoria es inaceptable en una enfermedad por la que dejada a su curso natural muere el 100% de los pacientes. Para decidirlo se debería tener en cuenta la probabilidad de que la enfermedad se cure con cirugía, comparada con la probabilidad de curación por otros medios, la calidad de vida posterior al tratamiento, la supervivencia a largo plazo y también el coste-eficacia del tratamiento. No se dispone de mucha de esta información, por lo que. En general, el criterio de operabilidad se basa en el riesgo operatorio inmediato.

La mortalidad operatoria que acompaña a las resecciones pulmonares ha ido descendiendo a lo largo de los años debido básicamente, a una mejor selección de los pacientes y a un mejor cuidado perioperatorio. Aun así, la mortalidad media se sitúa alrededor del 3,5%, con extremos entre el 1 y el 8,1%. Esta amplia dispersión de porcentajes de mortalidad parece estar en relación con 2 hechos perfectamente diferenciados: por un lado el estado general y funcional del paciente, la patología concomitante y la presencia de tratamientos para dicha patología, que han sido denominados "factores de riesgo", y por otro, "el tipo de muestra", en el que tiene cabida el diseño de los estudios de morbilidad, la experiencia quirúrgica del equipo que los realiza y el volumen hospitalario⁽³⁾.

Respecto a los estudios de morbilidad en pacientes afectados de CP resecables, la enfermedad acompañante más habitual del CP es la EPOC, lo que constituye un problema frecuente en este tipo de pacientes a la hora de indicar los límites no tolerables en una resección. Existe un obstáculo, probablemente insalvable, para la identificación exacta, mediante variables funcionales, de aquellos pacientes que no van a tolerar la cirugía. Ninguna de las variables funcionales empleadas hasta ahora, de forma aislada, tiene una potencia de predicción suficiente como para identificar a todos aquellos pacientes con CP que son susceptibles de sufrir complicaciones tras una resección pulmonar. Lockwood⁽⁴⁾, en 1973, ya teorizó con respecto a las clásicamente empleadas pruebas funcionales respiratorias (PFR), y concluyó que por medio de ellas sólo era posible identificar grupos de riesgo con diferentes niveles de sesgo. Este razonamiento

también es aplicable a las variables obtenidas mediante pruebas de esfuerzo y probablemente a los índices clínicos⁽⁵⁾. Por otro lado, aunque los índices funcionales pongan de manifiesto el deterioro de los sistemas evaluados y, por tanto, sea esperable que puedan predecir el riesgo de complicaciones, en algunos casos la aparición de complicaciones y su gravedad dependen de factores fortuitos y de la respuesta frente a ellas.

La actividad física intensa pone de manifiesto la capacidad de integración de sistemas cardiológico, respiratorio, metabólico y muscular. La capacidad de ejercicio puede verse afectada por alteraciones en la ventilación (V), el intercambio de gases, la circulación, la función muscular, el estado nutricional y la presencia de síntomas de EPOC⁽⁶⁾. Centrándonos en el papel que ocupan las pruebas de ejercicio en los actuales protocolos de valoración de riesgo quirúrgico del paciente con CP, la mayoría de los sistemas integrados en su desarrollo se han descrito como variables pronósticas⁽⁷⁻¹³⁾, por lo que resulta lógico prever que la capacidad de ejercicio pueda ser uno de los indicadores pronósticos más potentes⁽¹⁴⁾.

Oga *et al*⁽¹⁵⁾, en un estudio sobre pacientes con EPOC moderada-grave, observaron que la limitación en la capacidad de ejercicio, medida mediante la determinación del consumo máximo de oxígeno (VO_{2max}), no sólo se asociaba de forma significativa a un aumento de la mortalidad, con independencia de la función pulmonar, sino que además era el mejor predictor de mortalidad en su cohorte. Numerosos estudios han confirmado este dato a lo largo de los últimos años⁽¹⁶⁻²⁵⁾. En las últimas guías de valoración de riesgos del paciente con CP^(26, 27), las pruebas de ejercicio han venido a ocupar un lugar de gran relevancia en la toma de decisiones respecto a la operabilidad de los pacientes. Las guías de pruebas y directrices publicadas ayudan a dirigir el orden de las pruebas y nos permiten ofrecer un tratamiento potencialmente curativo para el mayor número posible de pacientes⁽²⁸⁾.

Los pacientes con CP, tiene a menudo enfermedades concomitantes y una menor capacidad para tolerar nuevas pérdidas de función pulmonar. El objetivo de la evaluación de la actitud física preoperatoria del paciente con CP, es identificar aquellos casos con desmesurado riesgo de morbilidad, a corto y largo plazo, y cuya mortalidad sería inaceptable si la resección quirúrgica se llevase a cabo.

Las medidas de la función pulmonar, como el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) y la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) son indicadores útiles en la estratificación de riesgos del paciente con CP previa resección reglada. Cuando la función pulmonar preoperatoria no es normal, la predicción de la función pulmonar postoperatoria mediante el FEV₁ppo y la DLCOppo, junto con la evaluación de la capacidad de ejercicio (determinación de VO_{2max} en laboratorio), pueden ayudar a aclarar los riesgos y tomar decisiones sobre la operabilidad de nuestros pacientes.

Está bien documentada, la gran correlación entre la presencia de disnea y los resultados de los test de ejercicio⁽²⁹⁾. Esto significa que la capacidad de ejercicio no depende de la función pulmonar exclusivamente. Existe gran similitud entre los mecanismos adaptativos desarrollados durante una prueba de ejercicio y los que se producen en el postoperatorio inmediato. La posibilidad de que un enfermo supere el estrés quirúrgico depende de su reserva cardiorrespiratoria, y las PFR sólo tienen en cuenta la función respiratoria, sin considerar de forma adecuada la función cardiovascular.

En la valoración de riesgos preoperatorios hay otros factores a tener en cuenta: la función cardíaca, el rendimiento hemodinámico, y la utilización de oxígeno (O₂) en los tejidos periféricos. La toracotomía y el periodo postoperatorio inmediato, representan un estrés grave tanto para la reserva circulatoria como respiratoria, la capacidad de ejercicio preoperatorio debe ser el predictor más sensible de morbilidad y mortalidad tras resección pulmonar⁽³⁰⁾.

En resumen, la rigurosa selección de pacientes debe mejorar los resultados de la cirugía y cada vez va dejando un grupo menos numeroso de pacientes inoperables por tener un riesgo prohibitivo de muerte operatoria.

Las PFR convencionales como son la FEV₁ predicha y la DLCO junto con las variables derivadas de la gammagrafía pulmonar de perfusión cuantificada como el volumen espirado forzado en el primer segundo predicho postoperatorio (FEV₁ppo) y capacidad de difusión de monóxido de carbono predicha postoperatoria (DLCOppo), son útiles para identificar a los pacientes con riesgo quirúrgico incrementado. Del

mismo modo, el empleo de pruebas de laboratorio para la determinación del VO_2 , han demostrado ser de gran ayuda en la valoración preoperatoria de pacientes de alto riesgo.

Emplear todas estas pruebas diagnósticas en la totalidad de los enfermos con CP, que deberían ser intervenidos, supone para cualquier Sistema Sanitario una inversión económica enorme. Por no hablar del retraso que genera llevar a cabo la totalidad de las evaluaciones, que implican a varios servicios hospitalarios (neumología, radiodiagnóstico, cardiología, anestesiología, fisioterapia...), con el consiguiente riesgo de pérdida de resultados y molestias para el paciente.

Ya que se han demostrado similitudes, en la integración de los sistemas cardiocirculatorio y respiratorio, entre el ejercicio intenso y el postoperatorio inmediato tras resección mayor de CP; con la presente Tesis Doctoral pretendemos saber la utilidad de un parámetro de fácil cuantificación, como es la distancia recorrida en una prueba de ejercicio incremental, como predictor de morbilidad postoperatoria en la resección del CP.

No se sabe hasta qué punto la información obtenida con una prueba de esfuerzo sencilla e incremental, contribuye a la predicción de la morbilidad y mortalidad posquirúrgicas.

Otra de las cuestiones sin resolver es sí esta prueba que proponemos, de bajo costo y fácil realización ("*low technology test*"), es capaz de obtener resultados equiparables a las costosas pruebas de determinación de consumo de oxígeno (VO_2) que se vienen realizando en el laboratorio ("*high technology test*").

Y en el caso de que esta prueba pudiera discriminar pacientes con riesgo de sufrir complicaciones o pudiera ofrecer resultados comparables a los de las "*high technology test*", nos preguntamos si podría sustituir o incluirse en los actuales protocolos de determinación de riesgos con la intención de ahorrar tiempo y dinero.

Por las razones anteriormente expuestas, la presente Tesis Doctoral ha estado dirigida a intentar responder estos interrogantes.

1.1.- FISIOLOGÍA RESPIRATORIA BÁSICA

El conocimiento de la fisiología respiratoria es indispensable para la correcta valoración y posterior manejo de pacientes que van a ser primero evaluados y, después sometidos a resecciones pulmonares. Ello justifica un profundo repaso de este tema.

1.1.1.- Intercambio pulmonar de gases

Mediante el intercambio gaseoso se asegura el suministro de O_2 a órganos y sistemas. Del mismo modo, se retira y elimina de la circulación el dióxido de carbono (CO_2), producto de deshecho del metabolismo celular aeróbico. El O_2 , junto con los nutrientes (hidratos de carbono, proteínas y grasas) constituyen las sustancias fundamentales de las que las células extraen energía. La mayoría de las reacciones oxidativas que tienen como fin la obtención de energía en forma de adenosín trifosfato (ATP), tienen lugar en la mitocondria. El ATP se emplea en todas las células como fuente de energía para la mayoría de las reacciones metabólicas intracelulares. Sin un adecuado intercambio gaseoso, fallaría el principal mecanismo de producción energético del ser humano⁽³¹⁻³³⁾.

El intercambio pulmonar de gases integra varios mecanismos como la ventilación, difusión, perfusión pulmonar y transporte de oxígeno. Mención especial requiere la implicación del gasto cardiaco (GC) en el aporte de O_2 (DO_2) a los tejidos debido a la importancia de la relación entre el DO_2 y el consumo de O_2 (VO_2) en la valoración preoperatoria de pacientes que van a ser sometidos a lobectomía pulmonar reglada. Se comprende que ante el desarrollo de mayor trabajo por parte del organismo hay más gasto energético y, por lo tanto, mayor índice de intercambio de gases entre las células y el ambiente. Un intercambio adaptado al aumento de las necesidades se logra aumentando el GC y redistribuyendo el flujo sanguíneo hacia los órganos con actividad incrementada que, además, extraen una mayor cantidad de O_2 . Mediante estos mecanismos se puede llegar a aumentar diez veces el intercambio gaseoso entre células y sangre y, por consiguiente, el intercambio entre sangre y atmósfera.

La estimación del VO_2 en la valoración preoperatoria que se hace del paciente candidato a resección pulmonar, puede ser decisiva en cuanto a la toma de decisiones respecto a su operabilidad.

1.- Mecánica de la ventilación

La mecánica del sistema respiratorio es el conjunto de propiedades de los pulmones y la pared torácica, que determina la capacidad de expansión y retracción del tórax⁽³⁴⁾. Al hablar de mecánica respiratoria en este apartado nos referiremos a las presiones, resistencias y al trabajo que produce la respiración.

- *Presiones de impulsión del gas*

Los gradientes de presión son los que hacen posible que los gases fluyan a través del sistema respiratorio. En este apartado es importante distinguir los distintos gradientes que van a influir en la dinámica ventilatoria:

-“*Gradiente de presión interno de las vías aéreas*”: diferencia de presión entre las vías aéreas superiores (Paw) y la presión alveolar (PA). Es la fuerza que conduce el flujo de gas en sentido inspiratorio o espiratorio.

-“*Gradiente de presión transpulmonar*”, también conocido como grado de colapso o distensión pulmonar: hace referencia a la diferencia de presión entre la PA y la presión en el espacio pleural (Ppl).

-“*Gradiente de presión transtorácico*”: expresa el grado de expansión de la pared torácica. Representa la diferencia entre la Ppl y la presión atmosférica (Pbs).

- *Resistencias en la vía aérea*

Los gradientes de presión citados son consecuencia de la resistencia que el sistema respiratorio ofrece ante los cambios de volumen y frente al flujo de gas en cada ciclo respiratorio.

La resistencia al flujo aéreo depende, sobre todo de la luz en las vías aéreas y, de los volúmenes pulmonares. Aunque el diámetro de los bronquiolos terminales es mucho menor que el de la tráquea, por ser cerca de 50.000 bronquiolos, determinan un área mayor para el flujo aéreo, por lo que el flujo turbulento de la tráquea se hace laminar al alcanzar las ramificaciones bronquiales más distales⁽³⁵⁾. Por otra parte, la resistencia al flujo aéreo mantiene una relación inversamente proporcional con los volúmenes

pulmonares. A bajos volúmenes, hay menos fuerza de retracción elástica y mayores resistencias⁽³⁶⁾. Las resistencias tienen tres componentes fundamentales:

-“*Resistencia elástica*”: es el conjunto de fuerzas de retracción elástica del sistema respiratorio que se oponen al aumento de volumen por encima de su volumen de reposo teleespiratorio. Está representada por la elastancia (Esr) y su recíproca, la complianza (Csr).

La Esr, se opone a la inspiración y favorece la espiración en cualquier nivel de volumen pulmonar (Vp). Para la caja torácica puede decirse, de una forma simplificada, que esta estructura se expande fácilmente cuando el Vp está sobre la capacidad residual funcional (CRF), y que se resiste a disminuir su volumen por debajo de este nivel. El punto de reposo del sistema corresponde a la CRF y, la Ers se opone a la inspiración y a parte de la espiración. La Ers del pulmón es la principal fuerza elástica que se opone a la inspiración normal, mientras que en la espiración forzada por debajo de la CRF (tos), la Ers del tórax es la principal fuerza que deben vencer los músculos espiratorios.

La Csr se expresa como el volumen (en mililitros) obtenido al aplicar un centímetro de agua de presión (ml/cmH₂O). Se define como la relación entre el gradiente de volumen (ΔV) y el correspondiente gradiente de presión (ΔP):

$$Csr: \Delta V / \Delta P$$

Tanto la Esr como la Csr representan la relación entre el volumen obtenido y la presión generada en un sistema elástico. La fuerza requerida para deformar las estructuras elásticas es independiente de la velocidad con que se realiza el cambio de volumen. Son conceptos estáticos.

-“*Resistencia al flujo de la vía aérea*” (Raw): Se refiere a la resistencia friccional que oponen las vías aéreas al paso del flujo de gas circulante y, en menor grado, a la fricción interna de los tejidos del aparato respiratorio. Se expresa como el cociente entre el ΔP , entre ambos extremos de la vía aérea, y el flujo de gas (V') que lo atraviesa. Se expresa en litros por segundo (l/seg).

$$Raw: \Delta P/V'$$

La Raw se mide en $\text{cmH}_2\text{O}/\text{l}/\text{seg}$. La fuerza necesaria para vencer la resistencia friccional de la vía aérea aumenta en relación con la magnitud del V' . Es un concepto dinámico.

-“Inertancia” (I_{sr}): se relaciona con la masa de tejido del sistema respiratorio y la aceleración lineal del flujo de gas. La caída de presión debida a las fuerzas de inercia se incrementa progresivamente con el aumento de la frecuencia respiratoria (FR). Esta caída de presión es despreciable en la respiración normal y en la mayoría de las situaciones clínicas. La I_{sr} se suele excluir de la monitorización clínica habitual.

Los movimientos del tórax, producen cambios en la P_{pl} que, a su vez, modifica la PA. Las diferencias entre PA y presión en la boca (equivalente a la P_{bs}), determinan los flujos de aire a través de la vía aérea. Durante la inspiración a volumen corriente (VC) los músculos vencen la fuerza de retracción elástica y resistencias friccionales, mientras que en la espiración basta que los músculos se relajen para que el aire salga. Sólo en maniobras que requieren espiración forzada contra algún obstáculo y en ventilaciones máximas por encima de 20 l/min. intervienen los músculos espiratorios.

Las propiedades elásticas del pulmón pueden calcularse a través de las curvas presión-volumen. Estas curvas representan gráficamente la relación entre los cambios del V_p y los cambios de presión asociados a diferentes volúmenes pulmonares.

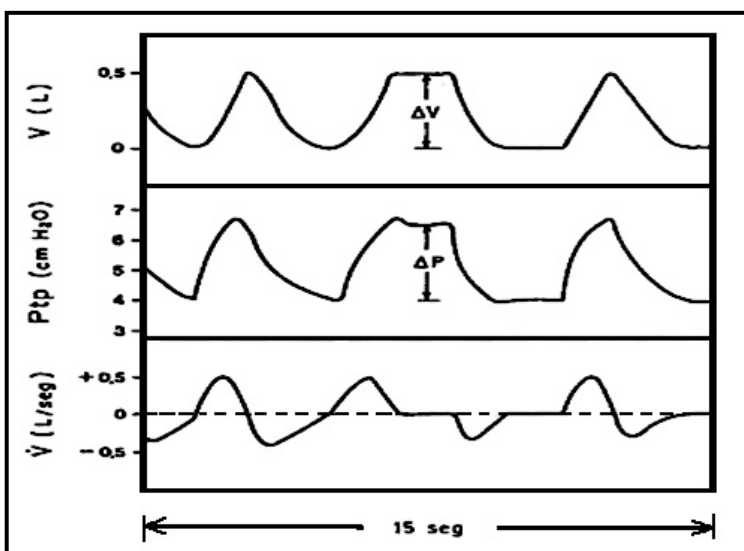


Figura 1: Medición de distensibilidad estática.

La figura 1 muestra los trazados de V_p , P_{tp} y V' obtenidos durante respiración tranquila. El sujeto detiene la respiración al final de una inspiración y al final de la siguiente espiración. La distensibilidad se calcula dividiendo el valor de ΔV por el de

ΔEP obtenidos en los momentos con flujo cero. La P_{tp} es medida en la pausa que se produce al final de inspiración y espiración cuando el flujo es igual a cero, de manera que las resistencias friccionales no interfieran. Dividiendo la ΔEV , que en el gráfico es de 0,5 litros, por el gradiente de presión transpulmonar (ΔEP_{tp}) (2,5 cmH₂O), se obtiene la distensibilidad estática, que tiene el valor normal de 0,2 l/cmH₂O. Cuanto más distensible sea el tejido elástico pulmonar, mayor será el aumento de volumen por unidad de presión aplicada.

Una información más completa acerca de las propiedades elásticas del pulmón puede obtenerse relacionando ΔEV y ΔEP a diferentes volúmenes pulmonares (curva presión-volumen o curva P-V). La *figura 2* muestra trazados de V y P_{tp} simultáneos, obtenidos en un sujeto normal que hace una inspiración máxima y luego espira escalonadamente, deteniendo la respiración en volúmenes decrecientes. Se registra la P_{tp} correspondiente a cada V y con estos datos se construye la curva presión-volumen ilustrada en la *figura 3*.

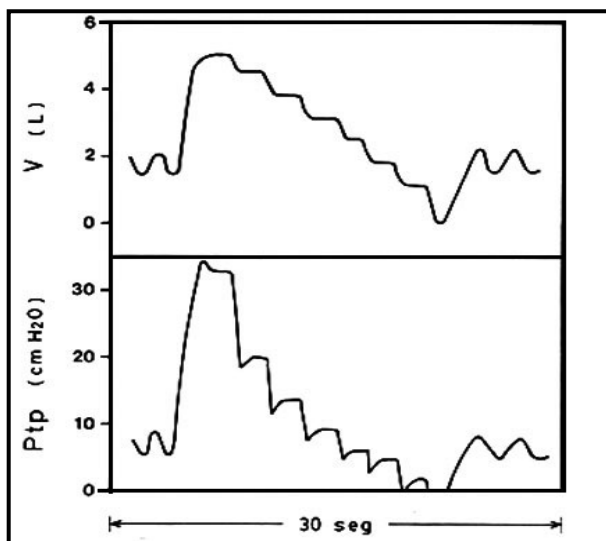


Figura 2: Registro de P_{tp} correspondiente a cada volumen en sujeto sano.

La curva de P-V, representada en la *figura 3*, hace referencia a cómo varía la distensibilidad según aumenta el V. En condiciones normales, la distensibilidad disminuye progresivamente al aumentar el V: la distensibilidad entre 3 y 3,5 litros es de 500 ml por cada 2 cmH₂O de presión aplicada, equivalente a 250 ml/cmH₂O; en cambio, entre 4 y 4,5 litros, la distensibilidad es 500 ml por cada 5 cmH₂O de presión aplicada. Se puede observar que, la distensibilidad disminuye progresivamente al aumentar el V.

Para cambiar el V entre 3 y 3,5 litros se necesitan 2 cmH₂O de presión, y sin embargo para producir el mismo cambio (0,5 litros) entre los 4,5 y 5 litros, la presión deberá aumentar hasta 5 cmH₂O.

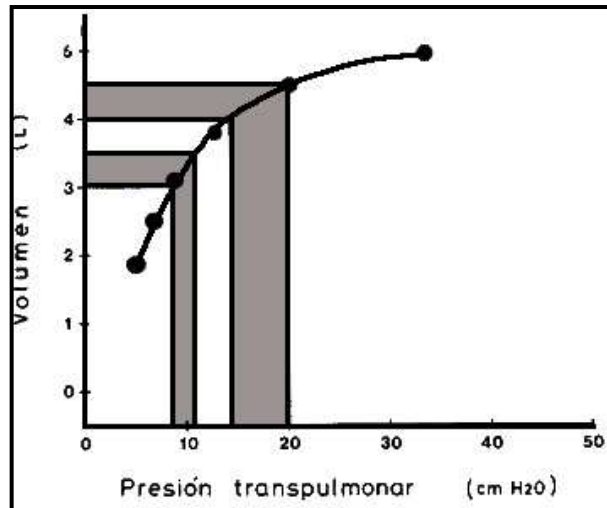


Figura 3: Curva de P-V en sujeto sano. Representación gráfica de distensibilidad pulmonar.

En niños y personas pequeñas, un determinado cambio de volumen puede significar una distensión muy importante para un pulmón pequeño, mientras que sólo representa una pequeña distensión para un pulmón grande. Este factor de distorsión se corrige calculando la distensibilidad específica, dividiendo la distensibilidad absoluta por la CRF del pulmón, que es independiente del tamaño pulmonar. Su valor, tanto en niños como en adultos normales, es de 50 a 60 ml/cmH₂O por cada litro de CRF.

Los músculos respiratorios también tienen que vencer la elasticidad y la resistencia friccional de los tejidos del tórax. Su medición es compleja.

Se considera que representa alrededor de un 40% de las resistencias totales del aparato respiratorio. En alteraciones torácicas importantes, como la cifoescoliosis, puede llegar a ser el principal factor limitante de la función ventilatoria.

La curva P-V del sistema respiratorio (tórax y pulmón en conjunto) tiene forma de S itálica con su punto de reposo al nivel de la CRF.

A volúmenes altos, el conjunto tórax-pulmón ejerce una presión positiva con tendencia a volver a la posición de reposo. Al nivel de inspiración máxima o capacidad pulmonar total (CPT), esta presión es de alrededor de 40 cmH₂O. Por el contrario, en volúmenes inferiores a CRF el sistema ejerce una presión negativa que tiende a aumentar el V_p hasta llegar a la posición intermedia de reposo. A nivel de volumen

residual (VR) esta presión es de $-40 \text{ cmH}_2\text{O}$. La medición de la curva P-V del sistema exige relajación muscular total, esta es la razón por la cual en clínica, sólo se puede determinar en pacientes sometidos a ventilación mecánica.

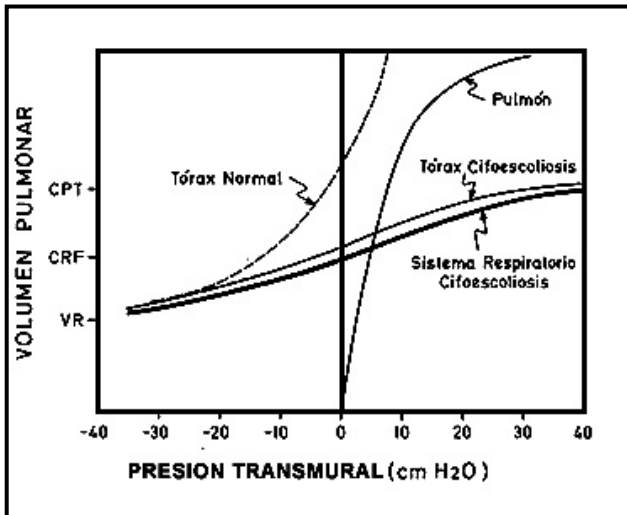


Figura 4: Propiedades elásticas del pulmón, tórax y sistema respiratorio en conjunto.

- *Trabajo de la ventilación*

El esfuerzo ventilatorio se define como el coste energético ligado a la actividad de los músculos respiratorios en la ventilación espontánea. Son las propiedades mecánicas del sistema respiratorio las que determinan el coste energético de la ventilación. Unas condiciones mecánicas adversas pueden multiplicar por diez el gasto energético muscular, ocasionando fatiga de los músculos respiratorios y desencadenando un fallo respiratorio agudo.

En clínica, no existe en la actualidad ningún método preciso capaz de medir selectivamente el coste energético de la ventilación. Para su valoración se utilizan medidas indirectas que reflejan el esfuerzo realizado para la ventilación. Entre las medidas directas del esfuerzo ventilatorio están la determinación del VO_2 y la electromiografía. Destaca la importancia del trabajo de la ventilación o “*work of breathing*” (WOB) como medida clínica no metabólica más utilizada para la determinación del coste energético de la ventilación de forma indirecta.

- *Concepto de WOB:* es la presión realizada por los músculos respiratorios para producir un cambio de V_p . La unidad de medida es el Joule (J).

- *Trabajo respiratorio total*: WOB fisiológico y WOB impuesto. El WOB evalúa la postcarga de los músculos respiratorios. En ventilación espontánea, los músculos respiratorios deben vencer las fuerzas que se oponen al desplazamiento del sistema respiratorio.

Para un mejor entendimiento del trabajo de la ventilación, se puede descomponer el WOB según las distintas fuerzas que se oponen a la variación de volumen en el sistema respiratorio. Así el WOB tendría cuatro componentes principales⁽³⁷⁾:

- *WOB elástico*: necesario para vencer las fuerzas elásticas del pulmón y de la caja torácica al variar el volumen.

- *WOB resistivo o friccional*: fuerza para vencer las fuerzas de resistencia al flujo de las vías aéreas y de resistencia a la deformación no elástica de los tejidos.

- *WOB inercial*: para vencer las fuerzas de inercia que dependen de la masa de gas y de la masa de los tejidos. Es prácticamente despreciable en condiciones normales. Sin embargo, puede aumentar considerablemente en obesos y casos de ventilación elevada.

- *WOB de distorsión de la pared toracoabdominal*: aparece cuando los movimientos respiratorios toracoabdominales no siguen el patrón normal.

La suma de estos componentes da lugar al WOB fisiológico, desarrollado, exclusivamente, para vencer las fuerzas del sistema respiratorio. En situaciones especiales, como la de un paciente intubado en ventilación espontánea, hay que considerar el WOB adicional o impuesto. Este es el WOB realizado para vencer las resistencias del sistema externo, cuyo componente resistivo principal es el tubo endotraqueal. El WOB impuesto se suma al WOB fisiológico, siendo el WOB total la suma de ambos componentes^(37, 38). La magnitud del WOB impuesto es variable y, en algunos casos, puede ser superior al WOB fisiológico⁽³⁹⁾.

El WOB se ha considerado durante mucho tiempo el indicador más fiable de la actividad mecánica de la musculatura respiratoria. Un incremento del WOB supone un aumento de fuerza y duración de la contracción muscular y, por tanto, del gasto energético, que puede abocar a la fatiga muscular y al fallo respiratorio.

El valor normal del WOB fisiológico⁽³⁴⁾, para una sola inspiración, está entre 0,25 y 0,30 J (0,025-0,030 Kg. · m). Para evitar el efecto de la variabilidad de los ciclos respiratorios se expresa como trabajo de la ventilación por minuto (WOBmin):

$$\text{WOBmin} = \text{WOB} \cdot \text{FR}$$

El valor normal del WOBmin es de 2,5-3 hasta 10 J x min. Cuando el WOBmin se relaciona con el volumen minuto espirado (VE) ofrece la imagen de la eficacia de la ventilación:

$$\text{WOBmin} / \text{VE} = \text{WOB} / 1 = \text{J} / 1$$

El valor normal del WOBmin relativo al VE es de 0,3-0,6 J/l. Sólo es posible la ventilación espontánea con WOB inferiores a 0,7-1,0 J/l. Se ha visto que un paciente será dependiente de respirador con un WOB superior a 1,4 J/l^(34, 40).

2.- Principios biofísicos de la difusión de gases

Se llama difusión al proceso por el cual una sustancia se desplaza desde una zona de concentración elevada hacia otra de menor concentración hasta establecer un equilibrio. Para comprender el comportamiento de los gases en un enfoque fisiológico necesitamos conocer algunas leyes físicas por las que se rigen.

- *Leyes de la difusión de los gases*

- *Ley de Boyle-Mariotte*: el volumen de un gas, es inversamente proporcional a la presión que ejerce:

$$P \cdot V = k$$

Donde k es constante si la temperatura (T^a) y la masa del gas permanecen constantes. Cuando aumenta la presión (P), el volumen (V) disminuye, mientras que si la P disminuye, el V aumenta. El valor exacto de la constante k no es necesario conocerlo para poder hacer uso de la ley; siempre deberá cumplirse la relación:

$$P_1 \cdot V_1 = P_2 \cdot V_2$$

La ley de Boyle permite explicar la ventilación pulmonar, proceso por el que se intercambian gases entre la atmósfera y los alveolos pulmonares. El aire entra en los

pulmones porque la presión interna de éstos es inferior a la atmosférica y por lo tanto existe un gradiente de presión. Inversamente, el aire es expulsado de los pulmones cuando estos ejercen sobre el aire contenido una presión superior a la atmosférica.

- *Ley de Charles*: a una presión constante, al aumentar la T^a , el V del gas aumenta y al disminuir la T^a , el V del gas disminuye. Esto se debe a que "*temperatura*" significa movimiento de partículas. Así que, a mayor movimiento de partículas ("*temperatura*"), mayor volumen ocupa el gas:

$$\frac{V}{T} = k$$

Esta ley puede expresarse como:

$$\frac{V_1}{T_1} = \frac{V_2}{T_2}$$

Donde V es el volumen, T es la temperatura absoluta (medida en grados Kelvin) y k es la constante de proporcionalidad.

La ley de Charles se aplica en la dinámica respiratoria. Cuando el aire entra en los pulmones, generalmente más calientes que el ambiente, se expande aumentando el V_p .

- *Ley de Avogadro*: expuesta por *Amedeo Avogadro* en 1811, complementa a las leyes de Boyle, Charles y Gay-Lussac. Asegura que en un proceso a P y T^a constantes (isobaro e isoterma), el V de cualquier gas es proporcional al número de moles (n) presentes, de tal modo que:

$$\left. \begin{array}{l} \frac{P_1 \cdot V_1}{T_1 \cdot n_1} = \frac{P_2 \cdot V_2}{T_2 \cdot n_2} \\ T = \text{Constante} \\ P = \text{Constante} \end{array} \right\} \longrightarrow \frac{V_1}{n_1} = \frac{V_2}{n_2}$$

Esta ecuación es válida incluso para gases ideales distintos. Una forma alternativa de enunciar esta ley es:

“El volumen que ocupa un mol de cualquier gas ideal a una temperatura y presión dadas siempre es el mismo.”

Un mol de cualquier gas ideal a una T^a de 0°C (273,15 K) y una presión de 1.013,25 hPa ocupa un volumen de 22,4140 litros.

- *Ley de los gases ideales*: es la ecuación de estado del gas ideal, un gas hipotético formado por partículas puntuales, sin atracción ni repulsión entre ellas y cuyos choques son perfectamente elásticos (conservación de momento y energía cinética). Los gases reales que más se aproximan al comportamiento del gas ideal son los gases monoatómicos en condiciones de baja P y alta T^a .

Empíricamente, se observan una serie de relaciones entre la T^a , la P y el V que dan lugar a la ley de los gases ideales, deducida por primera vez por *Émile Clapeyron* en 1834. La ecuación que describe normalmente la relación entre la P, el V, la T^a y la cantidad (en moles) de un gas ideal es:

$$P \cdot V = n \cdot R \cdot T$$

Donde P es presión, V es volumen, n es moles de gas, R es la constante universal de los gases ideales y T es temperatura absoluta.

Partiendo de la ecuación de estado:

$$P \cdot V = n \cdot R \cdot T$$

Tenemos que:

$$\frac{P \cdot V}{n \cdot T} = R$$

Donde R es la constante universal de los gases ideales, luego para dos estados del mismo gas, 1 y 2:

$$\frac{P_1 \cdot V_1}{n_1 \cdot T_1} = \frac{P_2 \cdot V_2}{n_2 \cdot T_2} = R$$

Para una misma masa gaseosa (por tanto, el número de moles es constante), podemos afirmar que existe una constante directamente proporcional a la P y V del gas, e inversamente proporcional a su T^a.

$$\frac{P_1 \cdot V_1}{T_1 \cdot n_1} = \frac{P_2 \cdot V_2}{T_2 \cdot n_2}$$

- *Ley de Henry*: formulada en 1803 por *William Henry*, enuncia que a una T^a constante, la cantidad de gas disuelta en un líquido es directamente proporcional a la presión parcial que ejerce ese gas sobre el líquido.

$$C = k \cdot P$$

Donde P es la presión parcial del gas, C es la concentración del gas, k es la constante de Henry, que depende de la naturaleza del gas, la T^a y el líquido. Un ejemplo de la aplicación de esta ley viene dado por las precauciones que debe tomar un buzo al emerger a la superficie.

El coeficiente de solubilidad del CO₂ es alto (0,57), el del O₂ es bajo (0,024) y el del nitrógeno (N₂) es muy bajo (0,012); por lo que aunque el aire que respiramos contenga un 79% de N₂, este gas no tiene efecto sobre las funciones corporales ya que se disuelve muy poco en el plasma sanguíneo debido a su bajo coeficiente de solubilidad a presión del nivel del mar. Pero, al realizar una inmersión a cierta profundidad aumenta la solubilidad del N₂ en sangre a medida que aumenta la presión. Si se realiza una emersión rápida, el N₂ diluido en sangre se vuelve rápidamente insoluble produciendo burbujas en sangre circulante y el consabido riesgo de embolismo aéreo. Para evitarlo, debe efectuarse un lento periodo de descompresión.

- *Ley de Dalton*: establece que la presión total (P_{tot}) de una mezcla de gases es igual a la suma de las presiones parciales de cada uno de los componentes de la mezcla:

$$P_1, P_2, \dots, P_{n-1}, P_n$$

$$P_{tot} = P_1 + P_2 + \dots + P_{n-1} + P_n = \sum_{i=1}^n P_i$$

En el caso de tener gases ideales, se podrá escribir:

$$P_{tot} = \sum_{i=1}^n P_i = \sum_{i=1}^n n_i \frac{RT}{V}$$

Siendo R la constante de los gases ideales, T la temperatura, V el volumen y n_i el número de moles del componente i de la mezcla. La P_{tot} de la mezcla se calcula simplemente sumando las presiones parciales de todos los gases que la componen (ley de las presiones parciales).

Esta ley de las presiones parciales es importante para la determinación del movimiento del O_2 y del CO_2 entre la atmósfera y los pulmones, entre los pulmones y la sangre y entre la sangre y las células corporales.

Una mezcla de gases frente a una membrana permeable, se comporta de modo que cada gas difunde de forma independiente hacia el compartimiento con menor presión parcial. Esto significa que cada gas se desplaza como si el resto de los gases no existieran.

El aire inspirado contiene aproximadamente 21% de O_2 y 0,04% de CO_2 ; mientras que el aire espirado presenta menos O_2 (16%) y más CO_2 (4,5%).

- *Ley de Fick*: según esta ley, la velocidad de paso de un gas a través de una membrana es directamente proporcional a la superficie de la membrana (S), a la diferencia de presión de dicho gas entre ambos lados de la membrana ($P_1 - P_2$) y a una constante de difusión (D), e inversamente proporcional al espesor de la membrana (E). A su vez, la constante de difusión es directamente proporcional a la solubilidad del gas en la membrana e inversamente proporcional a la raíz cuadrada de su peso molecular.

$$\dot{V}_{\text{gas}} \propto \frac{S}{E} \times D \times (P_1 - P_2), \text{ siendo } D \propto \frac{\text{solubilidad}}{\sqrt{p \text{ molecular}}}$$

- *Ley de Graham*: las velocidades relativas de difusión de dos gases son inversamente proporcionales a la raíz cuadrada de su peso molecular.

Si hacemos uso de la primera ley de Fick, se puede establecer una expresión para calcular el cociente entre las velocidades de difusión (Vd) de dos gases:

$$\frac{Vd_1}{Vd_2} = \frac{(s_1 * T_1 \sqrt{M_2})}{(s_2 * T_2 \sqrt{M_1})}$$

Donde, s es solubilidad, M es masa molecular y T es temperatura.

Esta ley se puede considerar como una aplicación de la teoría cinética de los gases. A una determinada T^a, las partículas más pequeñas se mueven más rápido y colisionan con mayor frecuencia y por ello difunden más rápido.

Uno de los usos de esta ley en el ámbito de la fisiología respiratoria, es el conocimiento de la forma en la que se lleva a cabo la difusión de distintos gases a través de la barrera alveolocapilar. En ésta, suponiendo T^a constante y el mismo gradiente de presión, y considerando las solubilidades y masas moleculares del O₂ y CO₂ obtenemos, tras la aplicación de complejas fórmulas matemáticas que no vienen al caso, la confirmación de que el CO₂ difunde 20,6 veces más rápidamente que el O₂ entre el alveolo y la sangre capilar (medio líquido). Sin embargo en fase gaseosa, la difusión del O₂ es 1,17 veces más rápida que la del CO₂^(41, 42).

- *Estructura de la membrana alveolocapilar*

Se calcula que existen 300 millones de alveolos por pulmón. La barrera alveolocapilar separa los gases alveolares de la sangre pulmonar. Se trata, necesariamente, de una estructura extremadamente delgada (0,33 mm), y tiene una gran superficie (140 m²) para permitir una rápida difusión de los gases.

Las células epiteliales alveolares forman la capa externa y las células endoteliales, la interna. Ambas capas celulares se apoyan en sus respectivas membranas basales. Entre la membrana basal epitelial y la endotelial, se encuentra el espacio intersticial pulmonar. Representa tan sólo un espacio virtual en las regiones de intercambio gaseoso. Las células epiteliales alveolares tipo I (neumocitos) son células grandes, extremadamente aplanadas, que cubren el 95% de la superficie pulmonar. Estas células forman un recubrimiento fino de la interfase externa (superficie alveolar) y se unen a las células adyacentes a través de uniones intercelulares estrechas. La célula

epitelial alveolar tipo II es la célula más compleja del epitelio alveolar. Se trata de una célula cuboidea, metabólicamente muy activa, cuya función mejor conocida es la síntesis y secreción de surfactante pulmonar (SP). Las células endoteliales pulmonares recubren internamente los capilares situados en el parénquima pulmonar (*figura 5*).

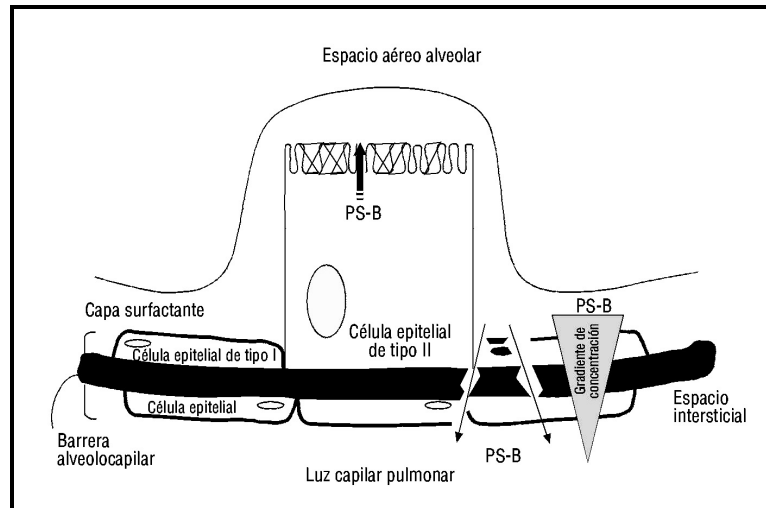


Figura 5: Estructura de la membrana alveolocapilar.

La barrera de difusión, ubicada entre el aire alveolar y la sangre está constituida por los siguientes componentes:

- capa de líquido surfactante
- epitelio alveolar
- lámina basal alveolar
- espacio intersticial
- lámina basal del capilar
- endotelio capilar

El SP es una mezcla tensoactiva que recubre la superficie de los alveolos pulmonares. Esta constituido por 90% de lípidos y 10% de proteínas. Los fosfolípidos constituyen del 78 al 90% del total de lípidos, siendo el principal componente la Dipalmitoilfosfatidilcolina, que “*per se*” reduce la tensión superficial alveolar, sin embargo, el SP posee proteínas y otros lípidos para facilitar su absorción en la interfase aire-líquido^(43, 44). Se sugiere que la preservación de la composición de los diferentes componentes del SP según la especie, es importante para su función⁽⁴⁴⁾. Se han identificado cuatro proteínas asociadas al SP: SP-B, SP-C, SP-D y SP-A. Las dos primeras son fundamentales para mantener la estructura, la homeostasis y la función

tensoactiva del SP, son proteínas pequeñas e hidrófobas que se secretan en forma inactiva y después de un corte proteolítico se incorporan a la fase lipídica del SP. Las proteínas SP-D y SP-A modulan funciones inmunológicas, ambas son hidrofílicas y pertenecen a un subgrupo de lectinas de mamíferos conocidas como colectinas.

Recientemente, De Pasquale *et al*⁽⁴⁵⁾ han estudiado la importancia de la PS-B. Es una de las cuatro proteínas surfactantes específicas. Cuantitativamente es una proteína menor, pero desde el punto de vista fisiológico es un componente crucial del SP^(46, 47).

La proteína PS-B es producida por la célula epitelial alveolar de tipo II y no se conoce ni se sospecha la existencia de ningún otro lugar de síntesis⁽⁴⁶⁾. Dado que hay un amplio gradiente de concentración de PS-B desde la capa de SP a través de la barrera alveolocapilar hasta llegar a la circulación, donde se elimina rápidamente, las concentraciones circulantes aumentan en las situaciones en que hay una lesión de la barrera alveolocapilar. Este hecho ha sido demostrado recientemente en relación con el síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA) y la insuficiencia cardiaca congestiva (ICC)^(46, 47).

3.- Intercambio alveolocapilar de O₂ y CO₂

El VO₂ en reposo de un individuo normal es alrededor de 250 ml/min. y, sometido a un ejercicio intenso puede aumentar más de 10 veces. El O₂ atmosférico es la fuente del O₂ que se consume a nivel mitocondrial y llega a los alveolos por efecto de la ventilación y regido por las leyes de la difusión de gases.

El sistema cardiopulmonar regula principalmente el transporte de gases hasta los tejidos y desde estos, siendo el sistema pulmonar el responsable del intercambio de gases entre el organismo y el medio.

Existen dos tipos de capilares pulmonares en la matriz alveolar. Un grupo de capilares se encuentran en la intersección de tres septos alveolares, y probablemente no participen en el intercambio gaseoso, pero tienen un importante papel en la hemostasia de los fluidos pulmonares. El segundo grupo de capilares discurren por los septos alveolares, protruyendo en los espacios aéreos alveolares, mostrando una pared delgada en dicha zona, permitiendo el intercambio gaseoso entre el alveolo y la sangre.

El O_2 disponible en la atmósfera corresponde al 21% del aire que respiramos. A nivel del mar, corresponde a una presión parcial de 160 mmHg de los 760 mmHg de la presión total ejercida por la atmósfera. El intercambio de O_2 depende de la existencia de un balance entre la ventilación (V) y la perfusión (Q) de los alveolos. En condiciones normales, la presión parcial del O_2 (PO_2) del alveolo es de 104 mmHg, en cambio la del capilar venoso es de 40 mmHg. El O_2 difunde entonces hacia el capilar pulmonar prácticamente igualando la PO_2 del alveolo. Al llegar a los tejidos, el O_2 difunde desde los capilares al espacio intersticial debido a que la PO_2 tisular es menor que la PO_2 capilar. La PO_2 resultante en el extremo venoso del capilar baja nuevamente a 40 mmHg, regresando al ciclo a través del sistema venoso. El gas alveolar y el gas de la sangre venosa alcanzan rápidamente una presión parcial equilibrada. En el hombre, en situación de reposo, el equilibrio para el O_2 se alcanza cuando el hematíe ha recorrido un tercio del trayecto de la longitud del capilar. El equilibrio con el CO_2 se alcanza mucho más rápidamente, difundiendo a través de la membrana capilar 20 veces más rápido que el O_2 .

En la periferia, el proceso de intercambio gaseoso se invierte en lo que respecta a la dirección del flujo de O_2 y CO_2 . La sangre arterial, rica en O_2 al entrar en los capilares periféricos, posee una PO_2 de unos 100 mmHg, mientras que los tejidos adyacentes poseen una PO_2 baja, de 30 mmHg. En consecuencia, el O_2 se desplaza desde la sangre hasta los tejidos, donde difunde al interior de las mitocondrias celulares para la formación de ATP. Mientras los tejidos consumen O_2 para producir energía, la PO_2 capilar se reduce, estimulando a la hemoglobina (Hb) para que libere el O_2 . El consumo continuado de O_2 mantiene bajos los niveles titulares de PO_2 , lo que mantiene el gradiente de concentración necesario para estimular la extracción de O_2 (EO_2) en los tejidos periféricos. Por otra parte, la concentración de CO_2 es por lo general de 50 mmHg en los tejidos periféricos y de 40 mmHg en la sangre arterial que entra en la red capilar. Este gradiente de presión y la solubilidad del CO_2 hacen que el gas difunda al interior de los capilares.

Este proceso de intercambio de gases es extremadamente eficaz. En circunstancias pulmonares normales, las concentraciones arteriales tanto de O_2 como de CO_2 se equilibran en valores casi iguales a las concentraciones de gas alveolar. En la periferia, tanto la cantidad de O_2 liberado a los tejidos como la de CO_2 liberado por

estos están reguladas específicamente por la actividad tisular. Esto permite controlar el intercambio gaseoso dependiendo de las necesidades de los tejidos corporales (figura. 6).

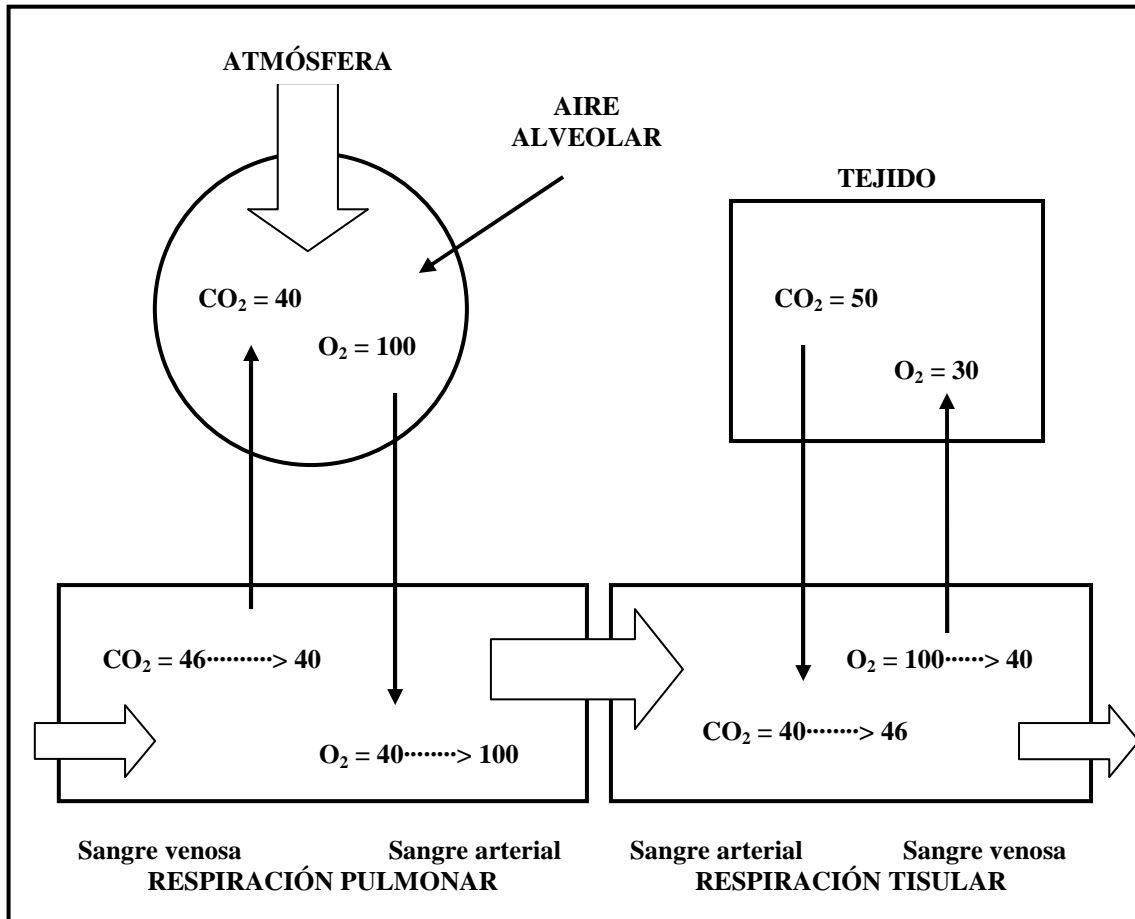


Figura 6: Intercambio de gases en los pulmones y en los tejidos (los valores se presentan en mmHg de presión).

El sistema cardiovascular mantiene el proceso de intercambio gaseoso a través de diversos mecanismos. Proporciona el medio sanguíneo en el que se transportan los gases, y la fuerza impulsora para mover la sangre, reflejada en el GC.

El GC, normalmente comprendido entre 4 y 8 l/m, es el producto del volumen sistólico (V_s) por la frecuencia cardiaca (FC). El V_s depende de la precarga, la postcarga y la contractilidad. La precarga está relacionada con la ley de Starling, la cual establece que, cuanto más se alarga una fibra miocárdica durante la diástole, más se acorta durante la sístole, y con mayor fuerza. La precarga se mide indirectamente mediante el catéter de Swan-Ganz. Se mide como presión diastólica en arteria pulmonar

(PAPd) o como presión capilar pulmonar (PCP) para el ventrículo izquierdo y como presión auricular derecha (PAD) para el ventrículo derecho.

La postcarga se refiere a la impedancia que se opone a la eyección de sangre procedente del ventrículo. En el contexto clínico, la medición más sensible de la postcarga es la resistencia vascular sistémica (RVS), valor derivado de dividir la presión arterial media (PAM) entre el GC. La resistencia vascular pulmonar (RVP) se puede derivar de forma similar a partir de la presión arterial pulmonar media (PAPm) y del GC, y refleja la postcarga ventricular derecha.

La contractilidad es una propiedad inherente al miocardio que le permite aumentar el grado y la fuerza de acortamiento con independencia del mecanismo de Starling. No existe una sola medición para definir la contractilidad; sin embargo se pueden valorar diversos parámetros derivados.

El sistema cardiovascular también mantiene el proceso de intercambio gaseoso mediante la regulación del flujo sanguíneo a los tejidos. Existen varios sistemas de control que determinan los índices de flujo sanguíneo a los distintos tejidos. El flujo no siempre está equiparado al metabolismo de los tejidos. Algunos órganos, como los riñones, tienen asignado un flujo elevado aunque requieren muy poco O_2 para sus funciones metabólicas. Otros, como el cerebro, presentan flujos elevados y altas necesidades de extracción. Cuando el DO_2 está limitado, el sistema cardiovascular reorganiza la distribución de sangre para restringir el flujo en tejidos con baja EO_2 . El sistema cardiovascular utiliza estas zonas de alto flujo y baja extracción como reserva de O_2 .

4.- Perfusión pulmonar. Relación V/Q

El flujo sanguíneo a través de los pulmones es básicamente igual al GC. Por lo general, los factores que controlan el GC también controlan el flujo pulmonar. Los vasos pulmonares actúan como vasos pasivos distensibles que se dilatan cuando aumenta la presión y se estrechan cuando disminuye. Para que se pueda producir un buen intercambio gaseoso es necesario que la sangre se distribuya por aquellos alveolos que estén bien oxigenados. Esto se consigue mediante la regulación automática del flujo sanguíneo pulmonar por efecto de la disminución del O_2 alveolar.

Cuando la concentración de O_2 en los alveolos cae por debajo del 70% de lo normal (73 mmHg) los vasos sanguíneos adyacentes se constriñen, aumentando su resistencia más de cinco veces. Esto es un efecto opuesto a lo que sucede a nivel sistémico. Los vasos se dilatan en respuesta a niveles bajos de O_2 . Este efecto de la reducción de O_2 sobre las RVP tiene un efecto muy importante, ya que redistribuye el flujo sanguíneo hacia las zonas de mejor oxigenación para optimizar el intercambio gaseoso.

- *Papel del SNA en la regulación del flujo sanguíneo pulmonar*

Aunque los tejidos pulmonares están inervados por fibras del SNA, es dudoso que tenga un papel importante en el control de la regulación del flujo sanguíneo pulmonar.

A diferencia del casi nulo efecto de la estimulación simpática sobre los pequeños vasos de resistencia, su efecto constrictor sobre los grandes vasos pulmonares de capacitancia, especialmente las venas, es muy grande.

Esta importante constricción vascular constituye una de las vías por las que la estimulación vegetativa puede desplazar una gran cantidad de sangre de reserva hacia otros puntos de la circulación para su utilización en otras regiones.

- *Efecto de los gradientes de presión hidrostática en el flujo sanguíneo pulmonar regional*

El efecto de la presión hidrostática se debe al propio peso de la sangre. Existe una diferencia de presión de 23 mmHg entre ambos extremos del pulmón cuando la persona permanece en posición erecta. La presión de arteria pulmonar (PAP) en la parte más alta del pulmón en una persona en posición erecta es de unos 15 mmHg menor que la PAPm, y la presión en la porción más declive de los pulmones es unos 8 mmHg mayor. Estando de pie, existe muy poco flujo en la parte superior del pulmón, en tanto que en la parte inferior el flujo sanguíneo es el triple o el cuádruple. Estas diferencias de presión entre regiones permiten dividir el pulmón en tres zonas cuyas características de flujo son diferentes:

- *Zona 1*: la PA supera a la presión arterial (Part) y a la presión venosa (Pv), por lo tanto no hay flujo sanguíneo en todas las fases del ciclo cardiaco. Es patológica y aparece cuando disminuye la Part o aumenta la PA. Esta zona se observa cuando la presión arterial sistólica pulmonar (PAPs) es demasiado baja o cuando la PA es demasiado elevada para permitir que haya flujo.

Cuando baja la PAP existe una menor perfusión en los vértices y si la presión disminuye por debajo de ciertos límites se presenta la zona 1. Los alveolos continúan siendo ventilados pero no se encuentran perfundidos creando una zona de espacio muerto alveolar, que no es útil para el intercambio gaseoso. En estos casos una elevación de la Part elimina la zona 1 presente, y hace más homogénea la distribución del flujo sanguíneo pulmonar.

- *Zona 2*: se presenta con un flujo sanguíneo intermitente, la Part supera a la PA y ésta a la Pv, y en esta zona el flujo sanguíneo aumenta en sentido caudal a medida que la Part se va elevando, mientras que la PA permanece constante. Se observa en los vértices pulmonares. Comienza aproximadamente 10 cm por encima del nivel medio del corazón y se extiende desde ahí hasta la parte superior de los pulmones.

Modificaciones en la presión auricular izquierda (PAI) influyen sobre la extensión de la zona 2. Si la PAI disminuye, esta zona se amplía, y cuando la presión aumenta, la zona 2 pasa a ser zona 3. El caso extremo ocurre cuando la PAI se eleva, al tiempo que disminuye la distancia vertical entre el hilio y la porción más elevada del pulmón (por ejemplo, cuando se pasa de posición erecta a decúbito), esto trae como consecuencia que el pulmón se convierta en zona 3.

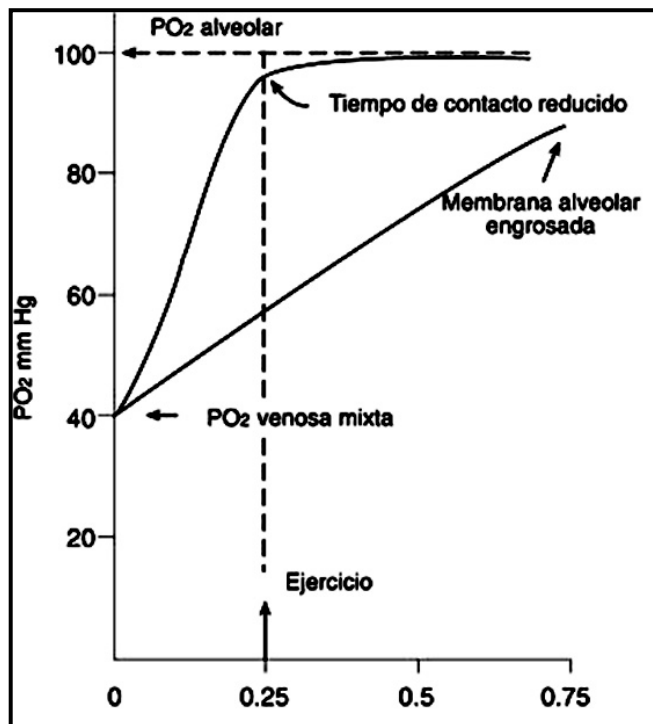
- *Zona 3*: tanto la Part como la Pv superan a la PA. Hay un flujo de sangre continuo, por que la presión capilar alveolar es mayor que la presión del aire alveolar (que equivale a cero) durante todo el ciclo cardiaco. Se presenta en las regiones inferiores de los pulmones, desde aproximadamente 10 cm. por encima del nivel del corazón hasta la parte inferior de los pulmones. Cuando una persona está tumbada, no hay ninguna parte del pulmón cuya altura sobre el corazón supere los 10 cm. Por tanto todo el pulmón se convierte en zona 3.

- *Efectos del ejercicio en el flujo de sangre a través de las distintas regiones pulmones*

El flujo sanguíneo pulmonar aumenta en todas las partes del pulmón durante el desarrollo de un ejercicio intenso. No obstante, el aumento en los campos superiores puede llegar a ser del 700 al 800%, mientras que en los inferiores sólo alcanza el 200-300%. La causa de estas diferencias radica en que las presiones vasculares pulmonares durante el ejercicio son considerablemente mayores, lo que convierte la totalidad del pulmón en una zona 3 de flujo sanguíneo.

- *Efecto del GC aumentado sobre la circulación pulmonar durante el ejercicio intenso*

Durante el ejercicio intenso, el flujo sanguíneo pulmonar aumenta entre 4 y 7 veces el flujo sanguíneo en reposo. Este fenómeno se consigue mediante la apertura de capilares, que pueden llegar a triplicarse y el aumento de la velocidad de flujo, llegando a duplicarlo. En condiciones normales de reposo la PO_2 de la sangre capilar llega aproximadamente a la del gas alveolar después de un tercio, más o menos, del tiempo de



contacto de $\frac{3}{4}$ de segundo disponibles en el capilar, de manera que hay mucho tiempo de reserva para el correcto intercambio gaseoso. Aún con el ejercicio intenso, cuando el tiempo de contacto se reduce a $\frac{1}{3}$ de segundo, está asegurado el equilibrio⁽⁴⁸⁾ Como se puede observar en la *figura 7*, con el ejercicio está reducido el tiempo disponible para la difusión del O_2 .

Figura 7: Cambios en la PO_2 a lo largo del capilar pulmonar.

En el paciente sano, la dilatación de capilares y el aumento de la velocidad de flujo reducen la RVP tanto que, la PAP se eleva muy poco durante el ejercicio intenso. Esta capacidad de la circulación pulmonar para acomodarse a los aumentos de flujo permite que el ventrículo derecho mantenga su competencia y previene aumentos de la PCP, evitando el desarrollo de edema agudo de pulmón (EAP) cuando el GC es muy alto.

- *Relación ventilación / perfusión (V / Q)*

La igualdad local entre V y Q alveolar es el determinante principal del intercambio gaseoso. La distribución de la ventilación alveolar (VA) en relación con el flujo sanguíneo (equilibrio V/Q) optimiza el DO₂ y la eliminación de CO₂.

Cuando la V y el flujo sanguíneo son uniformes (intercambio ideal del gas), no hay diferencias de PO₂ alveolo-arterial. En las restantes condiciones existirán diversas alteraciones en la relación V/Q. Las unidades alveolares que son ventiladas pero no perfundidas constituyen el espacio muerto, y las unidades alveolares que son perfundidas pero no ventiladas se conocen como shunt intrapulmonar.

La totalidad de los alveolos, incluso en condiciones normales, no tienen la misma relación V/Q. Aunque tanto la V como la Q, aumenten desde los vértices a las bases, el aumento no es paralelo ya que el efecto de la gravedad sobre la Q es más acusado que sobre la V. Normalmente es más baja la VA que el flujo sanguíneo, y la relación V/Q global en el pulmón sano es de 0.8⁽⁴⁹⁾. En resumen, las zonas pulmonares bajas reciben mayor ventilación y flujo sanguíneo que las zonas superiores. Sin embargo, el gradiente gravitacional, es mayor para la perfusión. Por lo tanto, las zonas pulmonares inferiores tienen por término medio una relación V/Q relativamente más baja, mientras que en las superiores es relativamente más alta.

El intercambio de gas no es perfecto, incluso en el pulmón humano normal. Existe un fenómeno por el cual sangre venosa empobrece la sangre oxigenada procedente del pulmón, se conoce con el nombre de shunt.

Los shunts intrapulmonares se pueden dividir en absolutos (verdaderos) y relativos (efecto shunt). Los shunts absolutos incluyen los shunts anatómicos y los territorios pulmonares no ventilados ($V/Q = 0$). En el efecto shunt, la VA está parcialmente abolida, pero no es 0. La hipoxemia debida al efecto shunt se puede corregir con suministros de O_2 , mientras que la hipoxemia secundaria a shunt absoluto no se corrige. Si al subir la concentración de O_2 inspirado, aumenta significativamente la presión arterial de O_2 (PaO_2), el shunt no es muy elevado. De todas maneras, existe un método para valorar la importancia del shunt y el efecto shunt calculando el shunt anatómico equivalente. Se determina la sangre venosa mixta que debería haber sido saturada en la sangre postcapilar si V/Q fuera ideal. Este flujo, denominado flujo de shunt (Q_s) se expresa en función del GC total (Q_t):

$$Q_s/Q_t = (C_cO_2 - C_aO_2) / (C_cO_2 - C_vO_2)$$

Donde: C_cO_2 es el contenido capilar de O_2 de la sangre al final del capilar pulmonar donde la relación V/Q es normal; C_aO_2 es el contenido arterial de O_2 ; C_vO_2 es el contenido de O_2 de la sangre venosa mixta; Q_s/Q_t es la porción de Q_t que no ha sido ventilado correctamente.

El Q_s normal debe ser inferior al 5% del Q_t . Se debe fundamentalmente a un efecto shunt y al shunt verdadero extrapulmonar no patológico.

Existe fisiológicamente un shunt extrapulmonar, el correspondiente a la sangre drenada de las venas bronquiales y de Thebesio. Este aporte de sangre desaturada explica que la PaO_2 no alcance nunca a la presión alveolar de O_2 (PAO_2), estableciéndose de forma fisiológica, una diferencia alveolo-arterial de O_2 de 4 mmHg. Es el principal responsable del Q_s no patológico.

Otros shunts extrapulmonares no fisiológicos como son la presencia de comunicación interauricular (CIA), comunicación interventricular (CIV), malformaciones arteriovenosas (MAV), fístulas arteriovenosas...etc, pueden provocar hipoxemias, por un mecanismo similar al de los shunts intrapulmonares, a pesar de una VA adecuada.

5.- Conceptos fundamentales sobre el transporte de O₂ y CO₂

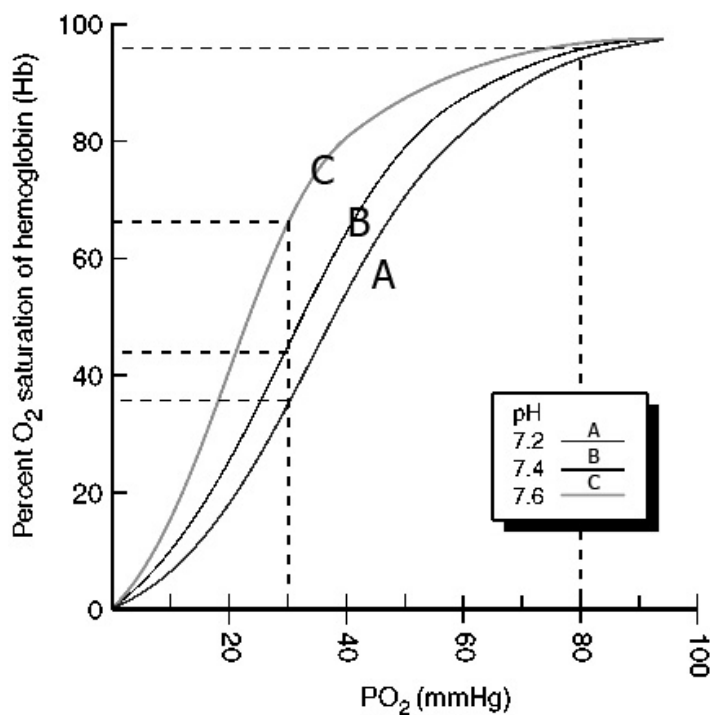
El transporte de O₂ es el producto del GC y la cantidad de O₂ contenido en sangre arterial.

El DO₂ a los tejidos se expresa con la siguiente fórmula:

$$DO_2 = CaO_2 \cdot GC$$

El contenido total de O₂ de la sangre es la suma del que se encuentra disuelto en el plasma y el unido a la Hb. La fijación del O₂ a la Hb nunca alcanza su nivel teórico máximo. Cada gramo de Hb saturada podría llevar hasta 1,39 ml de O₂. Las cifras varían según los textos entre 1,31 y 1,39 ml de O₂ contenidos en cada gramo de Hb saturada al 100%.

En la sangre, más del 97% de las moléculas de O₂ están ligadas de forma reversible con la Hb, siendo la cantidad disuelta una fracción mínima del total, aunque sea la que determine la presión parcial del gas en la sangre⁽⁵⁰⁾. La mayoría del O₂ va



unido al hierro de la Hb formando oxihemoglobina. La relación entre la PaO₂ y la cantidad de O₂ combinado con la Hb viene descrita por la curva de disociación de la Hb (figura 8)⁽⁵¹⁾.

Figura 8: Curva de disociación de la Hb. Desplazamientos de la curva según el pH.

Podemos observar que cuando la PaO₂ baja de 60 mmHg la cantidad de O₂ contenido en sangre se reduce considerablemente, sin embargo, cuando la presión parcial está por encima de dicha cifra sólo se consiguen pequeños incrementos del contenido de O₂. Como medida de esta afinidad se utiliza la denominada P50 o cifra de

PaO₂ necesaria para saturar la Hb en un 50%. En condiciones normales, su valor oscila entre 26-28 torr⁽⁵²⁾. Si la curva se desplaza hacia la derecha, es decir, si la P50 aumenta, la afinidad de la Hb para el O₂ disminuye. El fenómeno contrario se produce si la curva de disociación se desplaza hacia la izquierda (P50 disminuye). La disminución del pH plasmático (representado en la *figura 8*) o el aumento de la PaCO₂, de la concentración eritrocitaria de 2, 3 difosfoglicerato (2, 3-DPG) o de la T^a provocan un incremento de la P50, con lo que disminuye la afinidad de la Hb por el O₂ y se facilita su liberación a los tejidos. La alcalosis, hipocapnia, hipotermia y/o disminución del 2,3-DPG tienen un efecto contrario⁽⁵²⁾.

Si conocemos la presión parcial del oxígeno podemos calcular el CaO₂, usando la siguiente relación:

$$\text{CaO}_2 = (1,36 \cdot \text{Hb} \times \text{SatO}_2\%) + (0,003 \cdot \text{PaO}_2)$$

Donde, CaO₂ es el contenido de oxígeno en sangre arterial (ml de O₂/100 ml de sangre); Hb es concentración de hemoglobina (gr./100 ml de sangre); SatO₂% es la fracción de Hb ligada con el O₂ y PaO₂ significa presión parcial de O₂ en sangre arterial.

Respecto al CO₂, una proporción significativa de moléculas en sangre venosa sistémica también están ligadas reversiblemente con la Hb. Sin embargo, la mayor parte de las moléculas de CO₂ o están disueltas en plasma, o están involucradas en el equilibrio ácido carbónico-bicarbonato:



Este equilibrio explica las relaciones entre la PCO₂ (reflejado en el número de moléculas de CO₂ disueltas) y el pH sanguíneo (una expresión logarítmica de la concentración de hidrogeniones (H⁺)). La elevación de la presión parcial de CO₂ disuelta desvía este equilibrio hacia la derecha, e incrementa la concentración de H⁺, disminuyendo el pH. Al igual que el O₂, el CO₂ alcanza un equilibrio instantáneo con el ácido carbónico-bicarbonato y la carboxihemoglobina.

La igualdad local entre V y Q es el determinante principal del intercambio gaseoso. La distribución de la VA en relación con el flujo sanguíneo (equilibrio V/Q) optimiza la correcta eliminación de CO₂.

1.1.2.- Relación consumo / aporte de O₂

1.- Aporte de O₂ (DO₂)

El DO₂ es la cantidad de O₂ puesto a disposición de los tejidos por unidad de tiempo. El valor normal es entre 950 y 1150 ml/min., ó 500-600 ml/min/m², siendo 10 el factor que convierte el CaO₂ de ml de O₂ por cada 100 ml de sangre en ml de O₂ por cada litro de sangre, ya que el GC se expresa en litros.

El cálculo del DO₂ se realiza según la fórmula:

$$DO_2 = GC \cdot CaO_2 \cdot 10$$

En clínica, la valoración del DO₂ se expresa en relación al peso del enfermo (en kilos) o a la superficie corporal (en m²), en ese caso se calcularía de las siguientes formas; donde IC se refiere al índice cardiaco.

$$DO_2 \text{ (ml/min/kg)} = GC \cdot CaO_2 \cdot 10 / \text{peso}$$

$$DO_2 \text{ (ml/min/m}^2\text{)} = IC \text{ (l/min/m}^2\text{)} \cdot CaO_2 \cdot 10$$

2.- Demanda de O₂

Es la cantidad de O₂ requerido por los tejidos para mantener el metabolismo aeróbico y su integridad estructural y funcional.

La demanda de O₂ se mide en ml O₂/min. Está determinada por el metabolismo, a menudo modificado por la T^a, las condiciones metabólicas y el trabajo muscular. Para mantener la homeostasis del organismo, el DO₂ debe ser igual a la demanda total. Este concepto tiene una importancia teórica, ya que es muy difícil de cuantificar en la práctica.

Las demandas de O₂ se valoran fundamentalmente mediante el cálculo del VO₂ y por la aparición de acidosis láctica en el transcurso de la actividad física.

Durante el ejercicio, cuando un individuo sano no entrenado alcanza aproximadamente el 50-60% de su capacidad máxima para el metabolismo aeróbico, empieza a acumular ácido láctico produciendo acidosis metabólica. La determinación

del umbral anaeróbico por medio de la determinación del lactato es una excelente medida de la capacidad aeróbica del individuo sano, independientemente del grado de entrenamiento. En la actualidad, la concentración de lactato considerada normal en un individuo sano durante el reposo está entre 2-4 mmol/l)⁽³³⁾.

3.- Consumo de O₂ (VO₂)

El VO₂ corresponde a la cantidad de O₂ empleado realmente por los tejidos y es, probablemente, el concepto más importante al que nos referiremos en este trabajo.

En las personas sanas, el sistema de transporte asegura que el consumo y la demanda estén en equilibrio. Sin embargo, en determinadas situaciones patológicas, la demanda puede superar al consumo, dando lugar a una deprivación de O₂ en los tejidos. En base a que el conocimiento de la captación de O₂ nos permite inferir el VO₂, cualquier método que sirva para cuantificar la captación alveolar de O₂ nos permitirá calcular el VO₂.

La fórmula que nos permite conocer el VO₂ es una reexposición de la ecuación de Fick. El VO₂ se expresa en ml O₂/min. Corresponde a la diferencia entre la cantidad de O₂ aportado a los tejidos por la circulación arterial y la cantidad de O₂ devuelto al corazón a través del sistema venoso [D(a-v)O₂]. Esta ecuación identifica todas las variables posibles que pueden afectar al DO₂ y la demanda de O₂:

$$VO_2 = GC \cdot D(a-v)O_2 \cdot 10$$

Donde D(a-v)O₂ corresponde a la diferencia arteriovenosa de O₂ y se calcula según la fórmula:

$$D(a-v)O_2 = CaO_2 - CvO_2$$

El CvO₂ se calcula como el CaO₂, sustituyendo la SaO₂ por la SvO₂ y la PaO₂ por la PvO₂, se expresa en ml O₂/100 ml de sangre. Si queremos expresar el VO₂ en función del peso (Kg.) y la superficie corporal (m²) debemos expresarlo empleando el IC y el factor de corrección a litros:

$$VO_2 = IC \cdot D(a-v)O_2 \cdot 10$$

Aunque la demanda real de O_2 y el valor calculado para el consumo de O_2 pueden diferir, el cálculo del VO_2 mediante las fórmulas propuestas anteriormente, es el mejor indicador de las necesidades titulares de O_2 de las que disponemos en la práctica clínica a día de hoy. El VO_2 normal, en situación de reposo, se considera en torno a 230 ml O_2 /min⁽³³⁾.

4.- Cociente de extracción de O_2 (EO_2)

El EO_2 es la relación existente entre el consumo y el aporte de O_2 (VO_2/DO_2); se expresa en el porcentaje de O_2 aportado que ha sido consumido. El cociente de extracción normal de O_2 es del 25%. En condiciones de demanda extrema, una persona normal puede extraer cerca del 75% del O_2 aportado a los tejidos.

Existen varios factores que pueden alterar el equilibrio entre el DO_2 y el VO_2 , poniendo en peligro esta relación. El organismo no posee depósitos de O_2 para enfrentarse a situaciones en las que exista un aumento de las demandas o una disminución del aporte. En ausencia de un suministro adecuado, la actividad metabólica pasa de la vía aeróbica a la anaeróbica, mucho menos eficaz. Esta vía produce ácido láctico, dando lugar a acidosis metabólica, que se puede identificar por un aumento de niveles de lactato en sangre. Esta situación es un signo de presunción de hipoxia tisular y se acompaña de mal pronóstico.

Para evitar llegar al metabolismo anaeróbico en situaciones de aporte y/o demanda alteradas, existen mecanismos compensadores:

- *Aumento del GC*: es el principal mecanismo compensatorio empleado para responder ante disminuciones del suministro de O_2 a los tejidos o un aumento de su demanda habitual. Parece ser que se realiza mediante aumento de la FC y del inotropismo. En una persona sana puede llegar a triplicarse ante una situación de necesidad.

- *Aumento del cociente de EO_2* : es el segundo mecanismo compensador en importancia. Cuando se rompe el equilibrio entre aporte y demanda, la EO_2 se ve facilitada por efecto del pH sobre la afinidad de la Hb por el O_2 ; cuando el O_2 disponible es insuficiente, se forma ácido láctico, lo que origina disminución del pH celular. En estas condiciones de acidosis, la curva de disociación de la Hb se desplazará

a la derecha y disminuirá la afinidad por el O₂, cediendo O₂ a los tejidos (ver *figura 8*). La EO₂ normal es del 25 % pero, en caso de necesidad, se podría incrementar hasta el 75%. Los índices de extracción permiten evaluar si el aumento compensador del GC ha sido suficiente para cubrir el aumento de las demandas titulares.

Para mantener la homeostasis del sistema es esencial que los mecanismos compensadores funcionen ante los aumentos de las demandas energéticas impuestas. Si las respuestas son inadecuadas, el equilibrio entre la oferta y la demanda de O₂ a los tejidos se ve comprometido. Este hecho se puede evaluar midiendo la EO₂ por la fórmula:

$$EO_2 = 100 \cdot VO_2/DO_2 = 100 \cdot C(a-v)O_2/CaO_2$$

5.- Dependencia del VO₂. VO₂ crítico. Extracción crítica de O₂

La relación entre DO₂ y VO₂ viene determinada por el EO₂. En condiciones de normalidad, el VO₂ no depende del DO₂, sin embargo cuando el DO₂ cae por debajo de un valor aproximado de 8 ml/min/kg, el VO₂ se hace dependiente de la DO₂. Este punto a partir del cual el VO₂ se hace dependiente del DO₂ se conoce como punto crítico, puesto que si disminuyera más el DO₂, se produciría una restricción simultánea en el VO₂. Una relación en la que el VO₂ dependa linealmente del DO₂ es patológica.

La relación normal entre VO₂/DO₂ está definida por una curva bifásica, en la que existe una parte de la misma en la que VO₂ no depende de DO₂. Esta relación se conoce como dependencia fisiológica de VO₂.

La extracción crítica puede ser definida como el punto por debajo del cual se compromete el VO₂. A medida que aumenta el DO₂, disminuye la EO₂ tanto en condiciones normales como en situaciones patológicas.

No todos los pacientes mantienen la misma relación entre VO₂ y DO₂, es decir, esta curva puede ser patológica o presentar una morfología diferente⁽³³⁾.

Cuando la relación VO₂/DO₂, forma una curva bifásica (con independencia que exista un DO₂ crítico patológico), decimos que existe una dependencia fisiológica, es decir, que en algún momento de la curva, el VO₂ es independiente del DO₂. Cuando por

el contrario, la relación VO_2/DO_2 no es bifásica, existiendo una dependencia entre VO_2 y DO_2 , hablamos de dependencia patológica. En los casos de dependencia patológica en que se ha medido el ácido láctico, éste se ha encontrado elevado. La existencia de una dependencia patológica de VO_2/DO_2 , pone de manifiesto la existencia de una deuda oculta de O_2 .

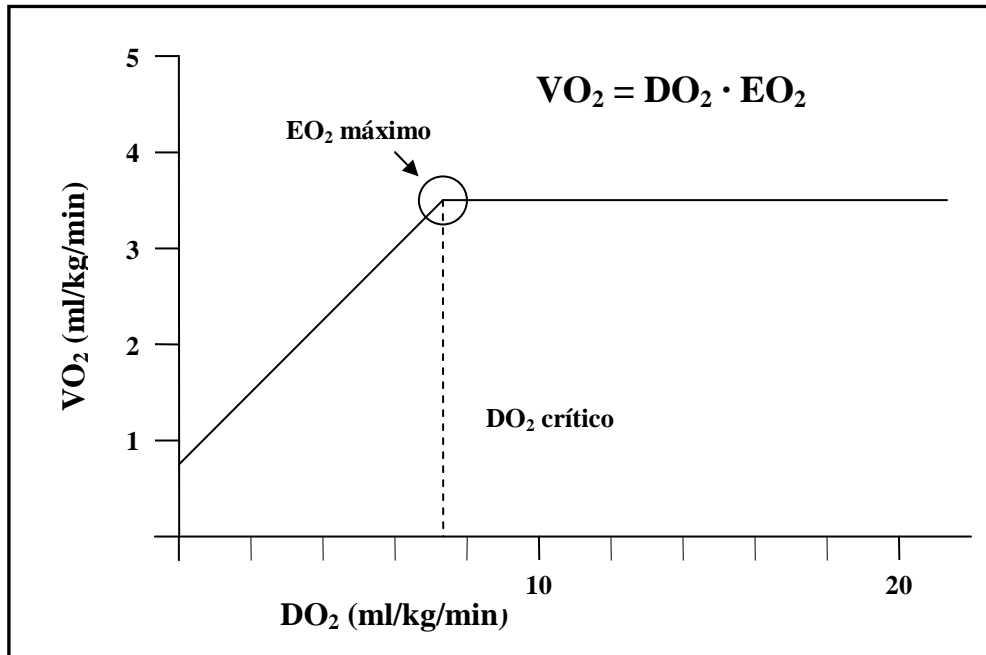


Figura 9: Relación VO_2/DO_2 . Extracción crítica de O_2 .

1.2.- ELEMENTOS BÁSICOS PARA LA INTERPRETACIÓN DE PRUEBAS DE TOLERANCIA AL EJERCICIO

Para que una prueba de esfuerzo sea útil en la valoración de la aptitud de pacientes candidatos a resección en el CP es preciso que consiga la activación de grandes grupos musculares. Se sabe que cuantos más sean los grupos musculares implicados en el proceso, mayor será la participación del metabolismo aerobio en el desarrollo de la prueba.

Los cambios metabólicos que ocurren en el organismo durante el ejercicio simulan el estrés severo al que se va a someter a la reserva circulatoria y respiratoria durante y tras la toracotomía⁽¹⁸⁾ y por ello puede servir como factor capaz de predecir la morbimortalidad del periodo perioperatorio.

Actualmente, la valoración preoperatoria de los pacientes con CP candidatos a cirugía se encuentra entre las indicaciones, claramente establecidas, de la realización de pruebas de tolerancia al ejercicio^(26, 27, 53-55).

La intención de someter a los pacientes a esta sobrecarga del sistema cardiorrespiratorio es equiparar su respuesta al estrés (ejercicio intenso), con la capacidad de adaptación de sus órganos y sistemas en el postoperatorio inmediato. De esta forma, se pretende identificar a los pacientes que, siendo incapaces de superar determinadas cargas durante la prueba de ejercicio, puedan ser susceptibles de presentar una mayor morbilidad en el postoperatorio de resección pulmonar por descompensación de sus mecanismos de adaptación tras la cirugía.

Teniendo en cuenta la complejidad del tema que nos ocupa, parece pertinente hacer un pequeño resumen sobre las vías de producción de energía durante el ejercicio, algunos mecanismos adaptativos que deben producirse, y ciertos conceptos básicos utilizados en la interpretación de las pruebas de ejercicio.

1.2.1.- Importancia de los sistemas metabólicos durante el ejercicio

En el músculo se encuentran los mismos sistemas metabólicos que en el resto de órganos. Sin embargo, es muy importante conocer la capacidad de los 3 sistemas

metabólicos que utiliza en la producción de ATP para comprender los límites de la actividad física. Son los sistemas del fosfágeno, glucógeno y sistema aerobio:

1.- Sistema del fosfágeno

Libera energía rápida a partir del ATP almacenado en el músculo y la lisis de la fosfocreatina. Juntos pueden suministrar una potencia muscular máxima para un periodo de 8 a 10 segundos. Por tanto, la energía de este sistema se agota rápidamente y el mantenimiento del ejercicio requiere la puesta en funcionamiento de otros mecanismos de obtención de energía durante las fases del ejercicio.

2.- Sistema del glucógeno y el ácido láctico

El glucógeno almacenado en el músculo se desdobra en glucosa mediante glucólisis. La etapa inicial del proceso sucede sin utilización de O_2 , mediante metabolismo anaerobio. Durante la glucólisis, cada molécula de glucosa se desdobra en 2 moléculas de ATP. En condiciones normales, el ácido pirúvico entra en la mitocondria y reacciona con el O_2 para formar nuevas moléculas de ATP. Sin embargo, cuando las provisiones de O_2 son insuficientes para que se produzca esta segunda etapa (etapa oxidativa) del metabolismo de la glucosa, la mayor parte del ácido pirúvico se convierte en ácido láctico que difunde desde la célula muscular a la sangre.

Mediante esta vía gran parte del glucógeno almacenado en el músculo se convierte en ácido láctico, pero al hacerlo se forman cantidades considerables de ATP sin gasto alguno de O_2 .

En condiciones óptimas, el sistema del glucógeno y el ácido láctico pueden suministrar entre 1,3 y 1,6 minutos de actividad muscular máxima, además de los 8-10 segundos suministrados por el sistema del fosfágeno. Superado este periodo de tiempo se debe poner en funcionamiento el sistema aerobio para poder continuar con el aporte de energía.

3.- Sistema aerobio

El término sistema aerobio se refiere a la oxidación de los alimentos en las mitocondrias para obtener energía. La glucosa, los ácidos grasos y los aminoácidos,

después de sufrir ciertos procesos, se combinan con el O₂ para liberar enormes cantidades de energía que se emplean para transformar el adenosín monofosfato (AMP) y el adenosín difosfato (ADP) en ATP.

Para el buen funcionamiento del sistema aeróbico se requiere el correcto desarrollo de los mecanismos adaptativos del organismo ante el ejercicio (cardíaco, respiratorio, circulatorio...etc). Al comparar este mecanismo aerobio para la obtención de energía con el de los sistemas del fosfágeno y del glucógeno, se observa que las velocidades relativas máximas de producción de energía de estos últimos son mucho más rápidas, sin embargo su capacidad para generar energía se agota pronto.

Un test de ejercicio que sea válido para la estimación del riesgo quirúrgico del paciente candidato a resección pulmonar debe poner a prueba el sistema aeróbico. Si no se producen correctamente los mecanismos adaptativos de los sistemas cardiorrespiratorios en el paciente, el sistema aerobio fracasará por fatiga, teniendo que interrumpir la prueba y pondrá de manifiesto la incapacidad del sistema para enfrentarse a sobrecargas. En condiciones óptimas, el sistema aerobio debería ser capaz de mantener de forma ilimitada la producción de energía mientras duren los nutrientes⁽⁵⁶⁾.

1.2.2.- Mecanismos adaptativos durante el ejercicio

Debemos considerar el ejercicio físico como un estrés impuesto a los sistemas metabólicos de un individuo. El organismo responde ante el ejercicio mediante una serie de adaptaciones en los sistemas metabólico, circulatorio, cardíaco, respiratorio y del medio interno. La sobrecarga se produce cuando la magnitud de la carga sobrepasa la capacidad de adaptación del organismo a los nuevos requerimientos energéticos.

En el ejercicio físico se producen 2 tipos de adaptaciones, la aguda que aparece durante la realización del ejercicio y la crónica. No entraremos en la descripción de ésta última ya que corresponde a los cambios que aparecen en organismos sometido a entrenamiento (aumento del número de mitocondrias, agrandamiento cardíaco, incremento del VO₂, disminución de la FC...etc).

En el paciente sano, durante la adaptación aguda al ejercicio se producen modificaciones adecuadas y coordinadas en todo el organismo. A continuación se resumen las que más pueden interesar para la comprensión de esta Tesis Doctoral:

1.- Adaptaciones metabólicas

Van encaminadas a la obtención de energía para poder iniciar y mantener la contracción muscular que requiera el ejercicio impuesto. La única fuente directa de energía es el ATP. La velocidad de consumo de ATP durante el ejercicio es de 100 a 1000 veces superior que en reposo. Existen varias vías metabólicas para la producción de ATP en el músculo esquelético, ya que resulta comprensible que pronto se agoten las reservas. La preferencia inicial de estas vías depende en gran medida de la velocidad de producción de este recurso. En el comienzo del ejercicio se genera rápidamente ATP mediante la glucólisis anaeróbica, siendo el glucógeno muscular la principal fuente de energía. El metabolismo oxidativo es más lento y necesita una mayor captación de O_2 y sustrato, lo cual requiere un incremento del flujo sanguíneo. Una vez producida la vasodilatación de los territorios musculares ejercitados, la producción de ATP puede atribuirse casi por completo a la captación de O_2 y sustratos de la sangre.

Para el músculo esquelético de cualquier capacidad aeróbica, el transporte de O_2 y de sustratos (ácidos grasos principalmente) limita el nivel de rendimiento del trabajo submáximo.

Existe una respuesta hormonal ante el ejercicio que produce un descenso en los niveles de insulina y aumento del glucagón, somatotrofina, adrenalina, noradrenalina y cortisol. En el ejercicio de corta duración, la concentración de glucosa en sangre prácticamente no se modifica en comparación con la presente en reposo.

2.- Adaptaciones cardiocirculatorias

Durante el ejercicio existe un mayor requerimiento de O_2 por los músculos que están trabajando, satisfecho por un aumento del flujo sanguíneo. Este mayor aporte se produce gracias a un aumento del GC y a la vasoconstricción de territorios con menor actividad metabólica. Del mismo modo, se produce un aumento de flujo en los territorios pulmonares para garantizar un adecuado intercambio gaseoso.

Uno de los principales ajustes durante el ejercicio es el aumento de la $Part$. De este modo se aumenta el flujo sanguíneo a través de los músculos. Una $Part$ excesivamente alta en reposo puede reducir seriamente la tolerancia al ejercicio. Durante la transición del reposo al ejercicio se produce un descenso momentáneo de la

Part que dura pocos segundos, este hecho se debe a la fase de vasodilatación muscular generalizada. Inmediatamente después se produce un aumento paulatino de la Part, que llega al máximo durante el primer minuto. En lo sucesivo, si la intensidad del trabajo se mantiene constante, la Part seguirá un curso de descenso progresivo. Al cesar el ejercicio, la Part disminuye bruscamente, y llega a un valor mínimo en 5-10 segundos, para recuperarse progresivamente por vasoconstricción refleja.

Durante el ejercicio se produce un aumento del dromotropismo, inotropismo y cronotropismo cardiaco. Se produce un aumento claro del volumen sistólico a costa de un mejor vaciado cardiaco. En el comienzo de la actividad existe un aumento evidente de la FC. En el ejercicio máximo, la FC alcanza los valores más elevados a los 10 años de edad, después disminuye alrededor de 1 latido por minuto al año. La aceleración cardiaca comienza un poco antes de la puesta en marcha del ejercicio y continúa con una elevación gradual hasta el nivel máximo que puede aparecer entre el 4º ó 5º minuto (variable entre 1 minuto y 1 hora). La frecuencia cardiaca máxima (FCM) alcanzada, en la fase estable del ejercicio, tiene relación con la intensidad del trabajo realizado. Una forma muy simple de controlar la intensidad del ejercicio, es a través de la medida de la FC alcanzada durante la realización del ejercicio. Se establece como FCM el número máximo de pulsaciones al que debemos llegar en el desarrollo del ejercicio, y va variando con la edad, independientemente de la raza o el sexo, la fórmula para establecer la FCM alcanzable es:

$$\text{FCM} = 220 - \text{edad (años)}$$

La FCM para una edad representa un parámetro muy útil por razones de seguridad. No obstante, la amplia desviación estándar de las diferentes ecuaciones de regresión utilizadas y la influencia del tratamiento farmacológico limitan la utilidad de este parámetro a la hora de calcular el valor máximo exacto para la edad de un determinado paciente. Por otro lado existen más factores de los que depende la FCM como son: el grado de entrenamiento físico, el tipo de ejercicio, la presión atmosférica junto con la Tª y la humedad ambiental.

Existe una relación directa entre la FCM y la captación de O₂. El tiempo requerido para la normalización de la FC después del ejercicio depende de la intensidad del trabajo, de su duración y de la condición física del sujeto.

En reposo, los músculos esqueléticos reciben sólo el 15% del GC y gran parte de los capilares musculares se encuentran cerrados. Durante el ejercicio, en una 1ª fase, la FC y el GC empiezan a aumentar, y las arteriolas de los músculos esqueléticos se dilatan. Al mismo tiempo se produce una disminución del flujo a los órganos abdominales. El flujo sanguíneo renal disminuye entre el 50 y el 80% del basal de reposo. En ésta primera fase, todos los músculos aumentan su flujo sin hacer distinciones entre los grupos activos e inactivos. En una 2ª fase, los grupos sometidos a ejercicio aumentan su T^a y la producción de sustancias derivadas de su actividad metabólica. Este hecho potencia la dilatación selectiva de los vasos en los grupos musculares activos. Simultáneamente, se contraerán los vasos de los inactivos con reaparición de vasoconstricción intrínseca normal. El GC en reposo es de 5 litros, pero durante el ejercicio puede multiplicarse por 4. Los músculos esqueléticos reciben en reposo 0,8 litros del GC, y en torno a 16 durante el ejercicio. El suministro de O_2 durante el ejercicio, es más elevado todavía (75 veces mayor) debido a un aumento de la EO_2 .

Las arteriolas en cerebro, corazón y pulmón no participan en la vasoconstricción compensadora que se produce en la 2ª fase del ejercicio. El flujo sanguíneo pulmonar aumenta pero sin elevación de la PAP. Esto se debe a disminución de las resistencias vasculares pulmonares por apertura de multitud de capilares que, en reposo permanecen parcial o totalmente cerrados. En el paciente sano, este mecanismo garantiza la correcta oxigenación de la sangre a pesar de un incremento tan marcado del GC durante el ejercicio.

El calibre de los vasos es regulado mediante factores nerviosos, mecánicos y químicos para adecuar el flujo sanguíneo a las necesidades metabólicas de los tejidos, dilatando arteriolas en los activos y constriñendo los territorios con menores requerimientos metabólicos. La hipoxia tisular y el aumento del ácido láctico y CO_2 tienen una acción directa sobre los vasos del músculo esquelético favoreciendo la vasodilatación de estos territorios y potenciando el DO_2 y sustratos para la producción de ATP vía aeróbica. Este mecanismo de derivación, junto con un aumento del GC, eleva el flujo sanguíneo en los músculos durante el ejercicio 75 veces, por lo que el VO_2 se puede incrementar de 0,16 ml O_2 /100 gr/min. en reposo, hasta 12 ml O_2 /100 gr/min. durante el ejercicio.

3.- Adaptaciones respiratorias

El VO_2 para el varón adulto joven en reposo es de 250 ml/min, pero durante el ejercicio máximo extremo este valor puede llegar a los 3600 ml/min. en sujetos no entrenados. En el sujeto sin patología, el VO_2 y la ventilación pulmonar total deberían poder aumentar unas 20 veces desde el estado de reposo al de ejercicio de intensidad máxima.

La capacidad respiratoria máxima es cerca del 50% de la ventilación pulmonar real durante el ejercicio máximo, ello brinda un elemento de seguridad en caso de anomalías en el sistema respiratorio.

La DLCO se incrementa al triple de su valor basal durante el ejercicio, pasando de 23 ml/min. hasta 64 ml/min, esto se debe principalmente a que el flujo sanguíneo a través de algunos capilares pulmonares es muy lento e incluso nulo durante el estado de reposo, mientras que en el ejercicio intenso el incremento del flujo sanguíneo en los pulmones hace que todos los capilares se encuentren perfundidos al máximo, lo que brinda mayor superficie de difusión para O_2 y CO_2 .

Durante el ejercicio, tanto la PO_2 como la PCO_2 deberían mantenerse casi normales, lo que indicaría gran capacidad del sistema respiratorio para suministrar un intercambio gaseoso adecuado acorde con la intensidad del ejercicio realizado. En el ejercicio, la respiración se estimula principalmente por mecanismos neurógenos; por estímulo directo del centro respiratorio (a través de las mismas señales que se transmiten desde el cerebro a los músculos para producir movimientos), y por señales sensoriales hacia el centro respiratorio generadas en los músculos en contracción y articulaciones en movimiento⁽⁵⁷⁾.

En personas sanas que realizan ejercicio intenso, la frecuencia respiratoria (FR) puede llegar a alcanzar las 35-45 respiraciones por minuto. El VC puede llegar hasta los 2 litros. Durante el ejercicio leve o moderado el VE aumenta en forma lineal con respecto al VO_2 y con la producción de CO_2 (VCO_2) cuyo cociente VE/VO_2 es igual a 20-25. Este aumento se debe a un aumento mayor del VC en comparación con el aumento de la FR. Cuando el ejercicio es muy intenso y se instala una acidosis metabólica la relación VE/VO_2 se hace curvilínea y el aumento de la VE se produce a

expensas de la FR, al no alcanzarse la fase de estabilidad se produce un aumento desproporcionado del VE en relación con el VO_2 por lo que su cociente puede llegar hasta 35-40. El punto en el que se produce esa respuesta desproporcionada se denomina “umbral ventilatorio” y corresponde aproximadamente al 55-65% del consumo de oxígeno máximo (VO_{2max}). Durante la recuperación posterior al ejercicio se produce una primera fase de disminución brusca del VE, y otra posterior con una disminución más gradual.

Con respecto a la relación V/Q podemos decir que en el ejercicio ligero se mantiene similar a la presente durante el reposo (0,8). En el ejercicio moderado, la V y la Q se hacen mucho más uniformes en todas las regiones pulmonares tras el remodelamiento vascular inducido por las nuevas necesidades (reclutamiento y aumento del diámetro capilar). Durante el ejercicio intenso hay un aumento desproporcionado de la V con lo que la relación V/Q podría aumentar hasta 5 veces.

4.- Integración de sistemas en las fases del ejercicio intenso

Para integrar los cambios que el ejercicio intenso provoca en el sistema cardiovascular y, tener una idea más completa de la fisiología del ejercicio, se ha dividido el esfuerzo físico en 4 fases:

- *Fase de entrada*

Definida como el estado funcional que tiene lugar desde el punto de reposo al de actividad. En esta fase predominan los procesos anaerobios, porque todavía no se han establecido los mecanismos adaptativos para equiparar la DO_2 a la demanda de O_2 .

Después de la fase de entrada y antes de la fase de estabilización, se produce un estado de “punto muerto”, donde la capacidad de trabajo disminuye sensiblemente. Durante los primeros minutos del comienzo del ejercicio la carga parece agotadora, corresponde al conocido “punto muerto”. Puede experimentarse disnea, pero la dificultad inicial cede. La causa de esta fatiga al iniciar el ejercicio, se debe al acúmulo de metabolitos en unos grupos musculares activados que todavía no reciben un DO_2 acorde con una nueva situación metabólica aumentada. Esta fase se desarrolla principalmente a costa del metabolismo anaerobio.

Un poco después comienza la fase de estabilización o estado estable con la llegada de lo que se conoce como “segundo aliento”.

- *Fase de estabilización o estado estable*

Con un esfuerzo submáximo fijo por debajo del umbral anaeróbico, suele alcanzarse una situación estable tras el segundo minuto de ejercicio, después de lo cual la FC, el GC, la Part y el VM se mantienen a unos niveles razonablemente constantes. Es en este momento cuando aumenta el flujo sanguíneo al músculo esquelético. La EO_2 puede llegar a triplicarse, predominando el metabolismo aeróbico en la producción de energía a nivel muscular.

El trabajo físico muy intenso o los problemas cardiorrespiratorios importantes pueden dificultar la consecución de un estado estable como consecuencia de fallo en los mecanismos adaptativos ante el aumento de los requerimientos metabólicos.

Tratar de identificar cuándo ocurre el cambio de una condición metabólica estable a inestable resulta crítico para valorar la aptitud física de un paciente debido a que es un punto determinante del rendimiento submáximo. Durante el ejercicio continuo de baja intensidad, el individuo se encuentra cómodo, respira más profundo y puede hablar; cuando se incrementa la velocidad, se llega a un punto crítico caracterizado por la incomodidad del individuo, su respiración se hace rápida y superficial y pronto llega la fase de fatiga.

- *Fase de fatiga*

El punto en el cual se produce este cambio metabólico entre lo estable y lo inestable se denomina umbral. Se determina la carga máxima en la cual las variables son estables a pesar de que el individuo se fatiga durante un ejercicio con carga constante. Este punto se denomina máximo estado estable (MEE). Las concentraciones de lactato en pacientes sanos en el punto MEE deben mantenerse entre 0,7 y 4 mmol/l.

La contracción muscular prolongada y fuerte de un músculo lleva al estado de fatiga muscular. Estudios en deportistas han demostrado que la fatiga muscular aumenta casi en proporción directa con la velocidad de repleción del glucógeno muscular. Por tanto, la mayor parte del fenómeno de fatiga se debería probablemente a la incapacidad

de los mecanismos contráctiles y metabólicos de las fibras musculares para seguir suministrando la misma potencia. La interrupción del flujo sanguíneo a través del músculo en contracción mantenida o el fallo en los mecanismos de aporte de nutrientes y/u O_2 al músculo mientras trabaja, provocan fatiga intensa casi completa en aproximadamente un minuto.

Debemos considerar que hemos llegado a la fase de fatiga metabólica cuando se rompe la estabilidad por fracaso del metabolismo aeróbico y aumentan las concentraciones de ácido láctico a causa del aumento de la participación del metabolismo anaeróbico para la obtención de energía. Esta vía de obtención de energía es limitada y produce acidosis láctica.

- *Fase de recuperación*

Durante la fase de recuperación posterior al ejercicio, el músculo requiere recuperar sus reservas de glucógeno mediante la captación de glucosa. No es un asunto sencillo, a menudo requiere varios días para recuperar los sistemas del fosfágeno y del ácido láctico.

La recuperación del sistema del ácido láctico implica principalmente la eliminación del exceso de ácido acumulado durante el ejercicio. Este hecho es muy importante porque la acumulación de este ácido produce fatiga intensa. Cuando se dispone de la adecuada energía en el metabolismo oxidativo, la eliminación del ácido láctico se consigue sobre todo por metabolización oxidativa en todos los tejidos corporales, principalmente en el hígado, y la glucosa, a su vez, se utiliza para restaurar los almacenes musculares de glucógeno.

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

finalizado el ejercicio se conoce como deuda de O₂. La recuperación de todos estos sistemas tras el ejercicio suponen una deuda de O₂ de aproximadamente 11,5 litros⁽⁵⁷⁾.

Dada la limitación crítica que imponen los sistemas cardiovascular y respiratorio sobre el rendimiento máximo alcanzable en pruebas de resistencia, se entiende fácilmente que cualquier tipo de desorden cardiorrespiratorio que reduzca el DO₂ a los grupos musculares sometidos a pruebas de ejercicio incrementales producirán un descenso de la potencia muscular y una incapacidad para llegar hasta el VO_{2max} esperable⁽⁵⁶⁾.

1.2.3.- Tipos de pruebas de esfuerzo

Para que una prueba de esfuerzo sea útil en la valoración de la aptitud física de pacientes candidatos a resección en el CP, es preciso que consiga la activación de grandes grupos musculares. Se sabe que cuanto mayor sea el porcentaje de masa muscular implicado en el proceso, mayor será la participación del sistema aeróbico en el desarrollo de la prueba.

Entre las diversas modalidades de pruebas de aplicación clínica para evaluar la tolerancia al ejercicio pueden establecerse dos grandes grupos:

- 1.- Protocolos de ejercicio que requieren instalaciones propias en laboratorios de función pulmonar o pruebas de laboratorio.
- 2.- Pruebas simples de ejercicio o pruebas de campo que pueden efectuarse fuera del laboratorio.

Entre las primeras, la prueba de ejercicio incremental convencional con cicloergómetro constituye la prueba de referencia⁽⁵⁸⁾, al integrar información sobre el comportamiento de los diversos sistemas (cardiovascular, respiratorio y esquelético) durante el ejercicio.

1.- Pruebas de laboratorio o “*high technology test*”

Estos protocolos de ejercicios tienen como intención llevar a los sujetos al máximo de su capacidad física. Conviene realizar estas pruebas de esfuerzo de modo controlado para evitar riesgos y extraer la máxima información posible

que permita establecer las limitaciones fisiológicas al ejercicio de cada paciente. La prueba de ejercicio se consigue haciendo trabajar grandes grupos musculares para, de este modo, implicar en gran medida los sistemas ventilatorio, circulatorio y metabólico.

Todos los protocolos coinciden en que la prueba debe comenzar con una carga relativamente suave, para ir incrementando dicha carga progresivamente hasta que el sujeto no sea capaz de responder a la exigencia externa que se le solicita.

Las pruebas de laboratorio están estandarizadas y son muy fiables a la hora de evaluar la tolerancia al ejercicio en la EPOC.

Durante la prueba de esfuerzo realizada en laboratorio se miden directamente el VO_2 , la VCO_2 y diversos parámetros ventilatorios. Estas pruebas, por lo general están limitadas por la aparición de síntomas. Durante la prueba, el paciente suele llevar una pieza en la nariz y respira a través de una válvula unidireccional que separa el aire espirado del aire de la habitación y lo analiza. Las principales mediciones en el aire espirado son la PO_2 , la PCO_2 y volúmenes ventilatorios. Las mediciones ventilatorias incluyen la FR, el VC y el VM, entre otras determinaciones. La PO_2 y la PCO_2 se miden a partir de muestras en cada respiración o mediante el uso de una cámara de mezcla. El VO_2 y la VCO_2 pueden calcularse a partir de los volúmenes ventilatorios y de las diferencias entre los gases inspirados y espirados. También se controla el comportamiento de parámetros tales como FC, Part y saturación periférica de O_2 ($SatO_2$).

En condiciones estables, el consumo de O_2 y la producción de CO_2 medidos en la boca, equivalen al VO_2 y a la VCO_2 corporal. El rendimiento físico y las cifras de VO_2 , FC y GC durante el ejercicio mantienen una relación lineal.

En pacientes con problemas cardiovasculares y/o inactividad física, sometidos a pruebas de esfuerzo, se obtienen cifras de VO_{2max} por debajo de los habituales en personas sanas. En individuos poco entrenados, la diferencia entre el O_2 arterial y el O_2 venoso mixto durante el ejercicio máximo es relativamente constante, y el VO_{2max} se aproxima mucho al GC máximo. En pacientes con CP no es infrecuente que se tenga que interrumpir la prueba antes de llegar a la FCM. Esto hace imposible la determinación del VO_{2max} . En estos casos debemos comparar el “ VO_{2max} medido” en

cada caso con unos valores de referencia, calculados mediante fórmulas empíricas, basadas en la edad, el sexo, el peso y la altura.

Se considera que la máxima capacidad de ejercicio está disminuida cuando el cociente entre el VO_{2max} medido y el valor de referencia es inferior al 85-90%.

Se puede utilizar la oximetría no invasiva para controlar el comportamiento de la saturación de oxígeno arterial durante la realización del ejercicio. En condiciones normales, este valor no debería disminuir más de un 5^a %. Los valores obtenidos a partir de pulsioximetría durante el ejercicio intenso pueden resultar poco fiables en algunos pacientes.

Existen 2 tipos de modalidades de carga que se pueden emplear para la realización de pruebas de esfuerzo, en función del perfil de respuesta fisiológica que se quiera obtener:

- *Pruebas de carga incremental*

El ejercicio incremental con cicloergómetro permite establecer la relación entre carga (W) impuesta en el cicloergómetro y el VO_2 del paciente durante la prueba, identificar la zona de transición de ejercicio moderado a intenso (umbral láctico) de manera no invasiva, establecer el nivel de carga y VO_{2pico} tolerados por el paciente y, ocasionalmente, su nivel de carga máxima y VO_{2max} . Por último, permite identificar las causas de intolerancia al ejercicio y discriminar el grado de sobrecarga de los diversos sistemas.

La relación entre VO_2 y la carga del cicloergómetro en la prueba de esfuerzo incremental se sitúa normalmente entre 9 y 11 ml O_2/W y, refleja el grado de eficiencia de los músculos que participan en la realización del ejercicio.

En el protocolo aplicado a pacientes sometidos a ejercicio sobre tapiz rodante, al cabo de tiempos preestablecidos se van produciendo incrementos progresivos de la carga. Se entiende que al aumentar el W, se produce un aumento de la demanda de O_2 . Este aumento de las necesidades obliga al sistema cardiovascular y respiratorio a incrementar de forma paralela el VO_2 . Del mismo modo, se observarán aumentos en la producción de lactato y de VCO_2 en sangre periférica.

Las pruebas de esfuerzo incrementales en laboratorio han sido las más empleadas para conocer la capacidad de ejercicio en pacientes con EPOC, antes y después de resecciones pulmonares y para estudiar la repercusión de programas de rehabilitación en pacientes respiratorios.

Las pruebas de laboratorio presentan importantes inconvenientes como la necesidad de gran colaboración por parte del paciente, ya que si este no es capaz de alcanzar una carga de trabajo suficientemente elevada será muy difícil la interpretación de la respuesta fisiológica en el momento de la transición entre el esfuerzo moderado y el intenso.

- *Pruebas de carga constante*

Miden la capacidad de resistencia al ejercicio. Consisten en aplicar de forma inicial una carga submáxima invariable que no se modifica mientras dure la prueba. Frecuentemente se emplean cargas entre el 40 y 70% del pico de carga obtenido en la prueba incremental.

En este tipo de test se evalúan variables como el tiempo que se mantiene la carga, el perfil de VO_2 presente al inicio y su variación respecto a VO_2 al final de la prueba y la respuesta de variables fisiológicas antes y después de la prueba.

La capacidad de resistencia, evaluada en este tipo de test, está muy relacionada con la evaluación de la fatiga muscular. Aún así, esta variante de las pruebas de esfuerzo no vale para determinar la limitación al ejercicio.

Las pruebas de laboratorio válidas para evaluar la capacidad de ejercicio tienen como ventajas que, al estar estandarizadas, permiten un análisis metodológico pormenorizado de cada una de las variables que estudian y proporcionan información fiable del comportamiento fisiológico ventilatorio, cardiocirculatorio, muscular y metabólico en conjunto, proporcionando una evaluación mucho más global de la aptitud física del paciente. Sin embargo, son un tipo de pruebas que requieren grandes requisitos tecnológicos y representan un elevado coste económico.

Estos motivos hacen que este tipo de pruebas no estén a disposición de todos los centros sanitarios y no sea posible su uso de forma universal dada la complejidad de la interpretación de sus resultados y el coste de los requerimientos técnicos que precisa.

En los últimos años han ido surgiendo otro tipo de pruebas de ejercicio, de más fácil realización, con la intención de complementar, si no sustituir a las pruebas de laboratorio. Existen diversos niveles de complejidad entre las pruebas de esfuerzo que pueden emplearse para la valoración del paciente candidato a resección pulmonar

2.- Pruebas de esfuerzo simples o “*low technology test*”

Las pruebas simples de ejercicio presentan menores requerimientos tecnológicos, ello las hace más practicables para la evaluación de la tolerancia al ejercicio fuera del laboratorio de función pulmonar.

Hasta ahora, las pruebas simples o de campo no eran consideradas como alternativa a las pruebas de laboratorio, sino complementarias para su utilización en la práctica clínica convencional.

Estas pruebas de bajo perfil tecnológico están siendo ampliamente utilizadas en la evaluación de la capacidad de ejercicio, programas de rehabilitación pulmonar y evaluación pre y posquirúrgica de pacientes con patología respiratoria.

Entre este tipo de pruebas encontramos:

- *Marcha de 6 minutos o “6 minutes walk test” (6MWT)*

Es una prueba muy empleada en la clínica ya que refleja la actividad en la vida diaria. Consiste en caminar sobre llano durante 6 minutos a un ritmo autoimpuesto. Se considera un test de carga constante. Es fácil y accesible a cualquier medio. Actualmente ha sido estandarizada por la *American Thoracic Society (ATS)*.

La 6MWT guarda buena correlación con el VO_2 , la calidad de vida y los resultados de los programas de rehabilitación pulmonar. Del mismo modo, parece ser un buen predictor de mortalidad en los pacientes con EPOC y los que han sido sometidos a cirugía de reducción del volumen pulmonar o “*lung volumen reduction surgery*” (LVRS).

- *Prueba de marcha sobre lanzadera o “shuttle test” (ST)*

Es una prueba de esfuerzo incremental similar al cicloergómetro. Sobre un terreno llano, se colocan 2 conos separados por 9 metros. El paciente debe recorrer la distancia entre los 2 conos a un ritmo marcado que se va acortando progresivamente. A cada minuto, el tiempo se acorta para realizar el mismo recorrido. La prueba se interrumpe por agotamiento.

En la práctica, dada su similitud con el test del cicloergómetro, no se utiliza mucho. Es más empleada en centros en los que no disponen de pruebas incrementales de laboratorio.

- *Prueba de subida por escaleras*

Consiste en subir el mayor número de escaleras en un tiempo determinado o hasta llegar al agotamiento. Existen 2 modalidades de prueba de subida por escaleras:

- Escalón simple: se trata de subir y bajar un peldaño, de altura establecida, tantas veces como sea posible durante un tiempo impuesto.

- Escalones múltiples: consistente en subir los escalones de cualquier edificio normal. Es un test en el no existe tiempo límite. El final de la prueba se produce al llegar al agotamiento.

Las pruebas de subida por escaleras se consideran pruebas incrementales, en las que la carga es el propio peso del paciente, la velocidad y la suma total de peldaños subidos.

Este tipo de prueba de esfuerzo tiene grandes inconvenientes. Es muy rápida a la hora de alcanzar los límites fisiológicos ante el ejercicio. En 2

minutos se suele alcanza el nivel máximo de capacidad de esfuerzo. Un periodo tan breve, dificulta la interpretación de las respuestas al ejercicio y pone en riesgo al paciente en localizaciones poco seguras.

Otro de los grandes inconvenientes de la subida por escaleras está en lo referente a la carga con la que se trabaja. En esta modalidad de prueba de esfuerzo la carga de trabajo va referenciada al peso del paciente, no siendo posible la estandarización de la carga impuesta (variable entre individuos). Por otro lado tampoco permite emplear unas cifras de carga submáximas al principio de la prueba, ya que cada paciente tendrá que mover la totalidad de su peso desde el principio.

A pesar de que los resultados obtenidos con este tipo de pruebas muestran, en líneas generales, buena correlación con parámetros derivados de la prueba de esfuerzo convencional^(59, 60), estos exámenes tienen la desventaja de una pobre estandarización. Por este motivo, este tipo de pruebas se han abandonado en favor de las más modernas y estandarizadas pruebas de esfuerzo en cicloergómetro o en tapiz rodante^(61, 62).

1.2.4.- Parámetros de relevancia

Para el correcto entendimiento de este trabajo es preciso conocer el significado de algunos términos. En este apartado se intentan resumir algunos de estos conceptos.

1.- Consumo de O₂ máximo (VO_{2max})

Parámetro calculado durante el ejercicio intenso, hace referencia a la capacidad máxima de ejercicio de un individuo. Se sabe que un paciente ha alcanzado el VO_{2max} cuando, al producirse repetidos incrementos en la carga, el valor de VO₂ se mantiene en una fase estable o “*plateau*” sin reflejar el aumento de carga impuesto (ver *figura 10*).

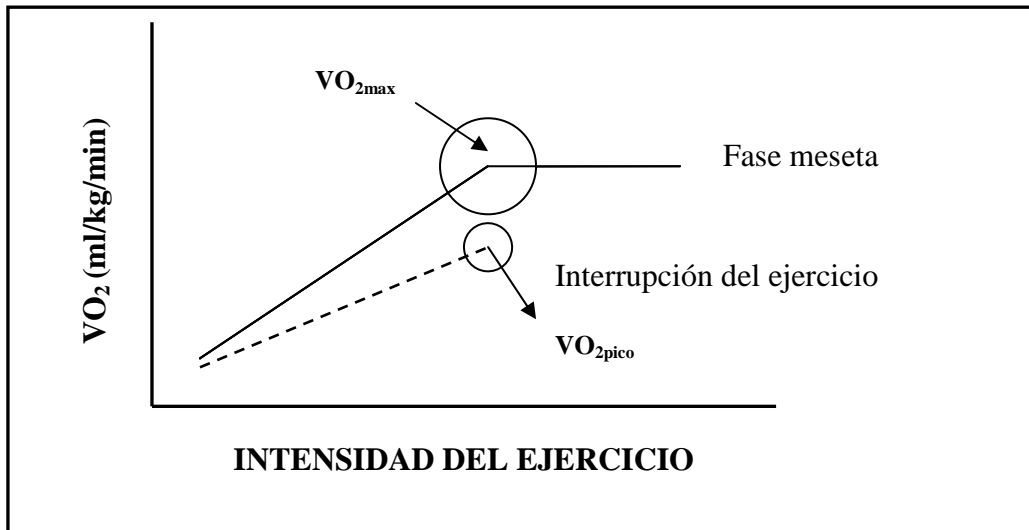


Figura 10: Consumo de O_2 durante el ejercicio intenso. VO_{2max} , VO_{2pico} .

Un sujeto normal tendrá un VO_{2max} de 45 ml/kg/min aproximadamente, mientras que un deportista de fondo de nivel medio mostrará valores de VO_{2max} en torno a 55-65 ml/kg/min.

El valor del VO_{2max} cambia ligeramente de las pruebas realizadas en cicloergómetro a las pruebas en tapiz rodante. Suele ser más alto en el tapiz rodante por implicar mayor porcentaje de masa muscular con la carrera a pie.

2.- Consumo de O_2 pico (VO_{2pico}):

Es el valor de VO_2 obtenido, sin evidencia de “plateau” en un ejercicio incremental que persigue conocer el límite de la tolerancia al esfuerzo. El paciente no llega a alcanzar la fase meseta (VO_{2max}), porque el ejercicio se interrumpe antes de alcanzar el nivel máximo que podría realizar en condiciones no patológicas.

Este resultado pone de manifiesto la existencia de una limitación al esfuerzo. En estos casos es importante fijarse en el momento en que se produjo la transición de ejercicio moderado a intenso, denominado umbral láctico y evaluar la respuesta sistémica (Part, FC y $SatO_2$) durante el ejercicio submáximo a cargas constantes.

Vemos como en las curvas de VO_2 de la *figura 10*, el ascenso del VO_2 se interrumpe sin llegar a alcanzar una fase de meseta, es lo que se conoce como VO_{2pico} .

Conceptualmente la obtención de un $VO_{2\text{pico}}$ presenta el problema de no conocer la diferencia real existente entre el VO_2 obtenido y el máximo que hubiera podido obtenerse de haber continuado la prueba hasta el límite del sistema de transporte de O_2 . Dicho en otros términos resulta impredecible la relación entre $VO_{2\text{pico}}$ y $VO_{2\text{max}}$.

3.- Umbral láctico o umbral anaeróbico

Aporta información sobre la integración de las funciones respiratoria, circulatoria, metabólica y muscular durante el ejercicio intenso. En el desarrollo del ejercicio, las concentraciones de lactato aumentan de forma considerable y presentan una inflexión que viene a denominarse umbral láctico o "*lactate treshold*".

El umbral anaeróbico representa un punto teórico durante el ejercicio en el que el tejido muscular recurre al metabolismo anaerobio como fuente de energía adicional. De forma simplificada lo podemos definir como, el punto de máxima intensidad de ejercicio, donde el ácido láctico se está produciendo pero no llega a acumularse en sangre.

Cuando un individuo sano no entrenado alcanza aproximadamente el 50%-60% de su capacidad máxima para el metabolismo aeróbico, empieza a acumular ácido láctico. Se ha fijado la cifra de 4 mmol/l como el nivel más alto de lactato que puede mantenerse en estado estable, mientras no se incrementen las cargas impuestas durante el ejercicio.

Se considera que la mayoría de los sujetos sanos y entrenados, pueden mantener por periodos prolongados dicho valor de lactato, debido a que los mecanismos de regulación del equilibrio ácido-base (producción, amortiguación, consumo y excreción) actúan con gran eficiencia.

El ácido láctico aumenta con el ejercicio intenso, provocando acidosis metabólica. El sistema bicarbonato del suero tampona el lactato, incrementando la producción de CO_2 , lo que provoca hiperventilación refleja.

El umbral anaeróbico de intercambio gaseoso representa el punto en el cual el VE aumenta de manera desproporcionada en relación con el VO_2 y el esfuerzo;

normalmente coincide con el 40-60% del $\text{VO}_{2\text{max}}$ en los individuos normales no entrenados, con un margen muy amplio de valores normales entre el 35 y el 80%.

Por debajo del umbral anaeróbico, la VCO_2 es proporcional al VO_2 . Por encima de este umbral, la síntesis de CO_2 es superior a la VO_2 .

En la determinación del umbral anaeróbico se han puesto en práctica diversos métodos que, en líneas generales, pueden ser clasificados como métodos invasivos o directos, en los que se mide, mediante tomas de muestras de sangre, la concentración plasmática o sanguínea de lactato y se establece la carga de trabajo en la que se alcanzan los 4 mmol/l. Este método precisa el empleo de analizador de lactato en sangre. Los métodos no invasivos o indirectos, fundamentan la determinación del umbral anaeróbico mediante el comportamiento de la ventilación y/o intercambio gaseoso a nivel pulmonar, con la carga de trabajo o la intensidad del ejercicio.

Entre los métodos más empleados para la determinación indirecta del umbral láctico se emplea la relación FC/intensidad del ejercicio^(63, 64).

El umbral anaeróbico es un concepto complejo de gran difusión y uso en la evaluación de la respuesta cardiorrespiratoria al ejercicio. Su aplicabilidad tanto en el campo del entrenamiento deportivo como en el de la rehabilitación médica, se ha extendido por todo el mundo. Existen parámetros que se están incorporando en su estudio, como la P50, cambios en el contenido arteriovenoso de O_2 en Hb, saturación de O_2 de la Hb y otros más que pueden aportar valiosas informaciones, sobre todo cuando se controla el ejercicio en pacientes con patología cardíaca y/o pulmonar⁽⁶⁵⁾.

4.- Carga crítica

Corresponde al nivel de carga por encima del umbral láctico que puede ser mantenida indefinidamente, desde un punto de vista teórico, conocida como “*critical power*”. O dicho con otras palabras, al nivel de carga impuesto con el que se alcanza el $\text{VO}_{2\text{max}}$ durante un ejercicio incremental.

En la elaboración de protocolos de pruebas de esfuerzo incrementales, la literatura sugiere dividir la prueba en tramos de entre 3 y 6 minutos de duración con

incrementos progresivos de carga que supongan el 2,5-5% del esfuerzo máximo tolerado.

5.- Equivalente metabólico (MET)

El término MET hace referencia a la unidad de captación de O_2 en una persona sentada y en reposo; 1 MET equivale a 3,5 ml O_2 /kg/min de peso corporal.

Dividiendo el VO_2 medido en ml O_2 /min/kg por 3,5 ml O_2 /kg/min se obtiene el número de MET de una actividad. Las actividades de trabajo pueden calcularse en múltiplos de MET; esta medida sirve para estandarizar la expresión de esfuerzos submáximos y máximos cuando se utilizan protocolos diferentes.

Un esfuerzo de 3-5 MET equivales a actividades como caminar a una velocidad de 4,5-6 km/hora. Un esfuerzo de 5-7 MET corresponde a jugar un partido individual de tenis y llevar una mochila ligera. Los esfuerzos que superan los 9 MET son compatibles con realizar trabajos pesados o correr a 9-10 km/hora.

6.- Predicción del VO_{2max}

Es importante conocer que en promedio los humanos, en estado de reposo, tienen un GC de 5 litros y que el VO_2 en reposo es de 250 ml/kg/min. Durante el ejercicio máximo, en personas sanas no deportistas se puede incrementar de tres a cinco veces el GC y, el VO_2 puede multiplicarse por 15. Esto se produce gracias a los mecanismos adaptativos normales del organismo frente al ejercicio (aumento del GC y EO_2).

La capacidad de saber hasta donde llegan los límites de estas adaptaciones se ha logrado gracias a experimentos en grandes poblaciones, de todas las edades y de ambos sexos, a través de métodos directos invasivos, usando para esto elementos como la bicicleta ergométrica o la subida de escaleras. Con los resultados obtenidos se ha llegado a conclusiones generales tales como que al aumentar el requerimiento de O_2 , aumenta de manera proporcional la FC, hasta su máximo fisiológico y que para personas de una misma edad y sexo, a una determinada FC se obtienen valores similares de VO_{2max} .

También resulta interesante conocer que el VO_{2max} parece estar determinado genéticamente.

Existen numerosos trabajos, relacionados con la medicina del deporte, donde se tratan estos temas con gran profundidad. La intención última de estos trabajos consiste en la prescripción de protocolos de entrenamiento para deportistas. Estos ejercicios “diseñados” en laboratorios de pruebas de esfuerzo, tienen como fin conseguir aumentar, el VO_{2max} determinado genéticamente, mediante entrenamientos dirigidos según el deporte (100 metros lisos, ciclismo, natación...etc). Se ha visto que el entrenamiento deportivo sólo consigue aumentar el VO_{2max} basal en un 10%. Posiblemente esta pueda ser la causa de que determinados deportistas destaquen en ciertos deportes y no en todos. Sólo destacarán en aquellos deportes cuyo perfil de demanda de O_2 se adapte mejor a las características metabólicas del individuo. Después sólo queda llevar al límite las capacidades individuales mediante entrenamiento dirigido para ese perfil.

Con los datos obtenidos en grandes grupos poblacionales, tomados de forma directa mediante mediciones invasivas, se elaboraron diagramas para inferir, de forma indirecta, el VO_{2max} teórico que le correspondería a un paciente según su edad, sexo y FCM alcanzada durante el ejercicio. Hay que considerar que estas gráficas se han elaborado con poblaciones normales (ver *figuras 11a y 11b*)⁽⁶⁵⁾.

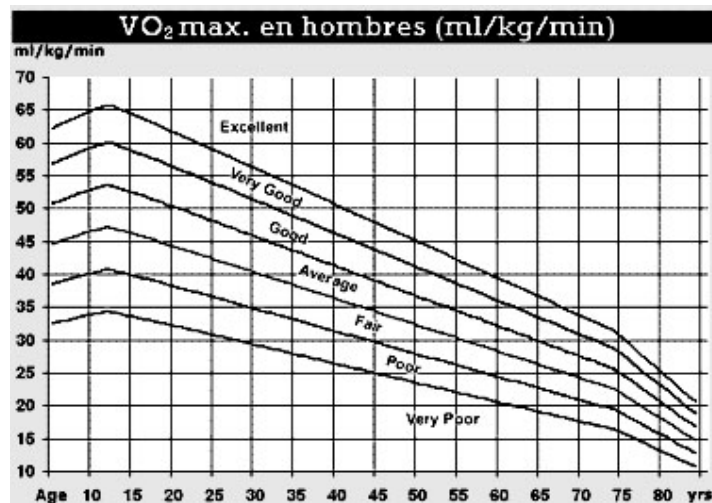


Figura 11a: Gráfica de correspondencia entre el VO_{2max} y la edad, en hombres, para estimación de aptitud física.

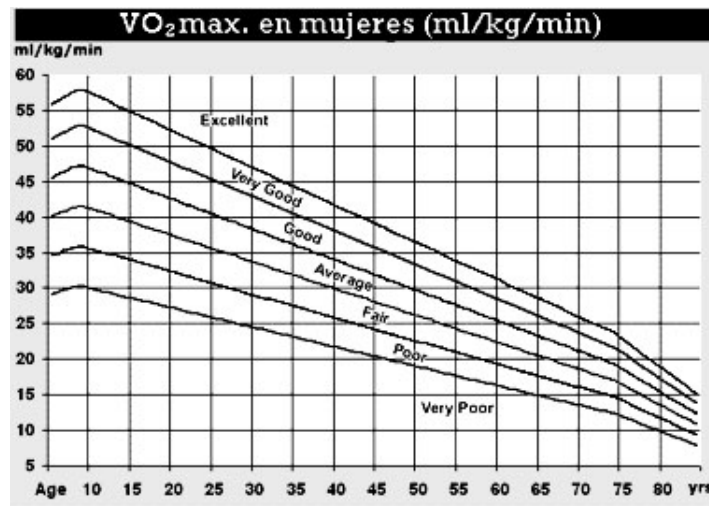


Figura 11b: Gráfica de correspondencia entre el VO_{2max} y la edad, en mujeres, para estimación de aptitud física.

El nomograma de Anstrand, es un método gráfico para la inferencia de valores de VO_{2max} teórico, en el cual se debe unir primeramente la carga de trabajo alcanzada (W) a la FC obtenida para la misma, quedando delimitado el valor del VO_{2max} (l/min). Si el sujeto tiene más de 35 años o si llegamos a conocer su FCM se debe de aplicar un factor de corrección correspondiente a la edad, multiplicando dicho factor por el valor de VO_{2max} obtenido en el nomograma (ver figura 12). Este método se utiliza habitualmente para evaluaciones en cicloergómetro⁽⁶⁵⁾.

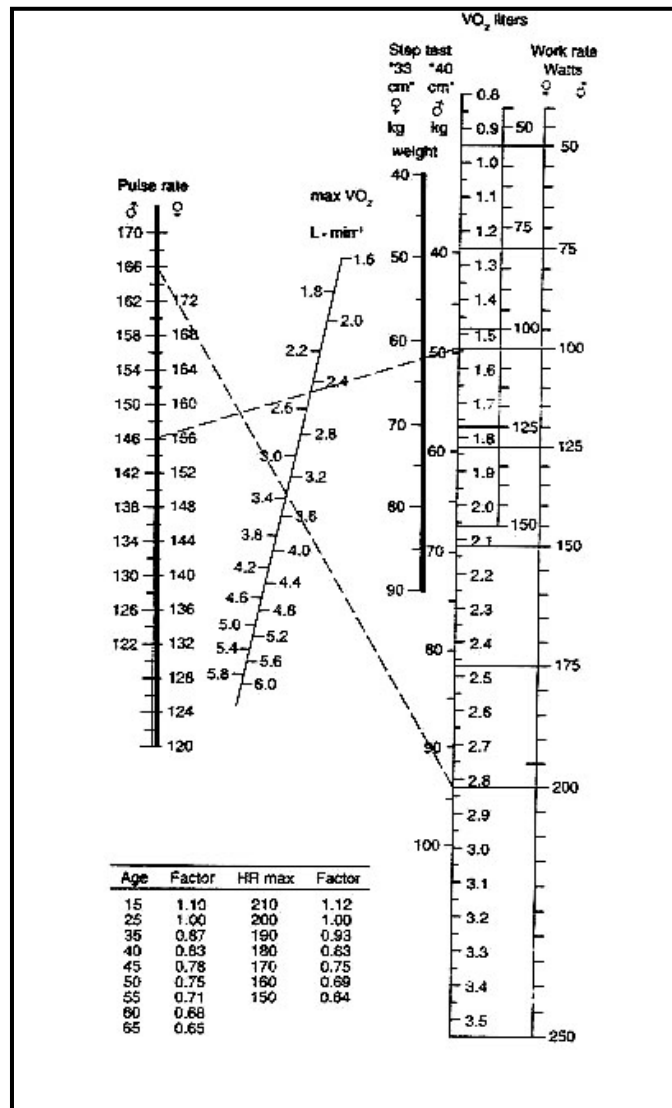


Figura 12: Nomograma de Anstrand

1.2.- EPOC Y CÁNCER DE PULMÓN

Atrás queda ya la imagen de sofisticación y modernidad que se nos ofrecía en las películas de los años dorados de Hollywood, cuando sus protagonistas encendían un cigarrillo, mientras hacían una pausa, antes de decir alguna de aquellas frases que hicieron historia en el cine. Fumar, estaba bien visto. Varios años después “pagamos” los efectos perniciosos de aquella “moda”.

Existen múltiples estudios que relacionan “ver fumar” con el comienzo del hábito. Una fuerte evidencia empírica indica que ver películas en las que se fuma fomenta el tabaquismo de los adolescentes⁽⁶⁶⁾. La evaluación más directa de la relación dosis-respuesta entre la exposición al tabaquismo en la películas y comienzo del tabaquismo en los adolescentes, fue un estudio de cohorte en adolescentes no fumadores (10-14 años al inicio del estudio) en Vermont y New Hampshire⁽⁶⁷⁾. Los adolescentes con mayor exposición al tabaquismo en las películas presentaron 2,71 veces más probabilidades de fumar que los menos expuestos. El 52% del inicio del consumo de tabaco era atribuible a “ver fumar”, un efecto mayor que el asociado con la publicidad de cigarrillos (34%)⁽⁶⁸⁾.

En España, La Ley antitabaco 28/2005, de 26 de diciembre de medidas sanitarias frente al tabaquismo y reguladora de la venta, el suministro, el consumo y la publicidad de los productos del tabaco publicada en el BOE del 27 de diciembre, redujo en 750.000 españoles el número de fumadores durante los años 2007-2008. En la actualidad, esta cifra, lejos de seguir disminuyendo, se ha estancado, y en algunas comunidades autónomas, incluso ha aumentado⁽⁶⁹⁾.

Los datos de la Encuesta Europea de Salud 2009 publicados por el Instituto Nacional de Estadística muestran que, desde que se prohibió consumir tabaco en los centros de trabajo, la proporción de personas que se declaran fumadoras ha aumentado un 6,68%, pasando del 29,5% (año 2006) al 31,5% de los mayores de 16 años. La distribución por sexos es del 32,5% en los hombres y del 22,2% en mujeres⁽⁷⁰⁾.

Por parte del Ministerio de Sanidad y Consumo, en el año vigente, se prevé un endurecimiento de la actual ley antitabaco similar a la ya existente en países como Irlanda, Francia o Reino Unido.

Después de 30 años, en el año 2009, la Organización Mundial de la Salud publica en su página oficial la situación actual en relación con el tabaco, a la que califica como “epidemia mundial”. En dicha página, ofrece datos, tales como que el tabaco mata cada año a 5,4 millones de enfermos de CP, cardiopatías y otras enfermedades. De proseguir esa tendencia, para 2030 la cifra aumentará hasta más de ocho millones de muertes anuales⁽⁷¹⁾.

El 50% de los fumadores desarrollan EPOC⁽⁷²⁾. La EPOC es la cuarta causa de muerte^(73, 74), precedida por el cáncer y las enfermedades cardiovasculares (ECV) y cerebrovasculares, y es la única causa que aumenta, estimándose que en el año 2020 será la tercera. El estudio EPISCAN, establece la prevalencia actual de EPOC en el 10,2% de la población Española, en edades comprendidas entre 40 y 80 años⁽¹⁾. El CP y la EPOC se asocian en el 39,8 % de los casos⁽⁷⁵⁾. La EPOC es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de CP⁽⁷⁶⁻⁷⁸⁾. Diversos estudios han constituido la base para tal afirmación. Se ha descrito que la incidencia de CP es entre 2 y 5 veces superior en los pacientes fumadores con bronquitis crónica o enfisema, comparados con una población de fumadores sin EPOC⁽⁷⁹⁻⁸¹⁾. Otros trabajos^(76, 82) han demostrado que la obstrucción de la vía aérea se asocia a un incremento de 4 a 6 veces el riesgo de desarrollar CP, independientemente del hábito tabáquico.

La supervivencia del CP a los 5 años varía entre el 6 y el 16% en series nacionales^(83, 84) e internacionales⁽⁸⁵⁾.

La enfermedad acompañante más frecuente del CP es la EPOC, lo que constituye un problema habitual en este tipo de pacientes a la hora de indicar los límites no tolerables en una resección. Según Gómez *et al*⁽⁸⁶⁾, un programa preoperatorio intensivo, al que denominan “de rescate” y que consiste en el abandono del hábito tabáquico, la optimización del tratamiento y la rehabilitación respiratoria, podría recuperar para la cirugía a algunos pacientes previamente descartados para la intervención.

Duque *et al*⁽⁸⁷⁾, analizaron la incidencia y mortalidad asociadas a la cirugía del CP. La tasa de mortalidad encontrada por los autores fue del 6,8%, correspondiendo la mayor mortalidad a los pacientes que presentaron complicaciones mayores, predominantemente cardiovasculares, y a los que se les realizó neumonectomía.

En el tratamiento del paciente con CP, la estricta y cuidadosa selección de pacientes, el empleo de programas de rescate preoperatorios, junto con avances en la cirugía y anestesia, permitirá ofrecer una baja incidencia de complicaciones en la mayoría de los pacientes con función pulmonar limitada^(86, 88, 89).

1.- Tabaco

El tabaco mata hasta la mitad de los fumadores. “*The Surgeon General’s Advisory Committee on Smoking and Health*”⁽⁹⁰⁾ en 1979, determinó que fumar es la causa principal de que aparezcan obstrucción crónica al flujo aéreo y CP en la población fumadora.

El consumo de tabaco es la principal causa prevenible de muerte y morbilidad en el mundo. EPOC, CP y ECV son las tres principales enfermedades inducidas por el tabaco. Todas ellas coexisten en mayor o menor medida y pueden detectarse en una etapa temprana mediante el cribado, pero generalmente se diagnostican en fases avanzadas como entidades individuales⁽⁹¹⁾. Nuevos datos epidemiológicos indican un origen común de estas enfermedades en individuos susceptibles. De manera que en el paciente que va a ser intervenido por CP, deberemos valorar la morbilidad asociada al consumo de tabaco en lo referente a ECV y EPOC.

El 50% de los fumadores desarrollan EPOC⁽⁷²⁾. Los fumadores que desarrollan EPOC parecen ser más susceptibles genéticamente a los efectos del humo del tabaco, que los fumadores que no desarrollan EPOC^(92, 93). No está claro por qué ciertos fumadores desarrollan una alteración pulmonar significativa mientras que otros no lo hacen. Parece que el desequilibrio entre la actividad proteolítica y antiproteolítica normal del pulmón podría ser una de las causas del desarrollo de EPOC en los pacientes fumadores. Cohen *et al*^(94, 95) en un estudio epidemiológico, encontraron que el CP y la EPOC son más frecuentes entre familiares en primer grado de personas que padecen estas enfermedades, sean los familiares fumadores o no, lo que les llevó a sugerir que el CP y la EPOC comparten un mismo factor patogénico. Y por ello, el desarrollo de la EPOC sería un factor predictivo del desarrollo del CP, independiente de los efectos causados por los cigarrillos.

Se ha demostrado que, a partir de los 40 años, la incidencia de EPOC en fumadores es entre 1-2% /año, mientras que entre los no fumadores es de 1-2 por cada 1000/año⁽⁹⁶⁾. Del mismo modo, Guerra y colaboradores demostraron que padecer síntomas de EPOC antes de los 50 años, predecía el desarrollo de limitación al flujo aéreo y aumento de la mortalidad. En este rango de edad, se determinó que el desarrollo de la EPOC se asociaba con un aumento de IL-8 y PCR en suero⁽⁹⁷⁾.

La EPOC ha sido siempre una enfermedad más frecuente entre los varones. No obstante, en los últimos años hemos asistido a un aumento progresivo de su prevalencia entre las mujeres, especialmente en los países occidentales. Por desgracia, España se encuentra entre los primeros puestos del mundo en lo que se refiere al consumo de tabaco entre las mujeres^(98, 99). Algunos datos de la literatura médica indican que la mujer puede tener mayor susceptibilidad para desarrollar la enfermedad, presentar mayor gravedad e incluso mayor mortalidad asociada a la EPOC que los hombres⁽¹⁴⁾.

Young *et al*⁽¹⁰⁰⁾, publicaron un estudio donde concluyeron que la prevalencia de EPOC es mayor en el CP, independientemente del hábito tabáquico. La EPOC es un importante factor de riesgo independiente para el desarrollo de CP.

La “*American Thoracic Surgery*”⁽¹⁰¹⁾ 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 ó menos cigarrillos. Oga *et al* observaron que existe relación entre tabaquismo acumulado (paquetes-año) y mortalidad⁽¹⁵⁾. En los fumadores se ha observado también que esta relación dependiente de la dosis predice las tasas de aneurismas de aorta abdominal⁽¹⁰²⁾ y de ictus⁽¹⁰³⁾.

Múltiples estudios epidemiológicos han demostrado que existe una relación entre fumar cigarrillos y desarrollar cáncer en otras localizaciones distintas al pulmón. Su incidencia es menor que el pulmonar, pero una vez que desarrollan la primera neoplasia tienen aumentado el riesgo de tener un segundo primario también relacionado con el tabaco⁽¹⁰¹⁾.

El tabaco también produce efectos sobre el sistema cardiovascular. Hay diversas vías por las que el tabaquismo contribuye a la patogenia de los episodios agudos en el ámbito cardiovascular⁽¹⁰⁴⁾. Entre ellas se encuentran el aumento de la activación plaquetaria que conduce a un estado de hipercoagulabilidad, la disminución del DO₂, la

vasoconstricción coronaria y el aumento del trabajo miocárdico. Los componentes del humo del tabaco inducen también disfunción endotelial, aumentan la trombogenicidad de la sangre, potencian la respuesta inflamatoria, causan estrés oxidativo y afectan negativamente al perfil lipídico, condicionando un aumento del desarrollo de aterosclerosis⁽¹⁰⁵⁾.

Varios estudios prospectivos han descubierto que los fumadores tienen entre 2 y 4 veces más enfermedad coronaria (EC) que la población no fumadora, lo que aumenta el riesgo de sufrir uno o más infartos agudos de miocardio (IAM) y de morir por muerte súbita⁽¹⁰⁶⁻¹⁰⁸⁾. El estudio INTERHEART, publicado en el año 2006, aportó una evidencia indicativa del riesgo de infarto de miocardio (IM) no mortal asociado al tabaquismo, demostrando que el riesgo aumentaba con los incrementos del consumo diario⁽¹⁰⁹⁾. El tabaquismo está relacionado también con un aumento del riesgo de muerte súbita cardíaca con un riesgo relativo del 2,3 respecto a los no fumadores⁽¹¹⁰⁾ y, contribuye con un 12-14% del total de las muertes por ictus⁽¹¹¹⁾. La enfermedad vascular periférica (EVP) se manifiesta a menudo tardíamente, con frecuencia cuando aparecen síntomas como la claudicación intermitente. Las probabilidades de una EVP asintomática aumentan al triple en los fumadores activos respecto a los no fumadores⁽¹¹²⁾. El tabaquismo acelera la progresión de la EVP, de tal manera que los fumadores con EVP tienen una tasa de amputaciones que duplica la de los no fumadores⁽¹¹³⁾.

De igual modo, dejar de fumar se ha asociado con una reducción del 36% en el riesgo relativo (RR) de mortalidad, por todas las causas entre los pacientes con cardiopatía coronaria, en aquellos que dejan de fumar en comparación con aquellos que mantienen el hábito (RR 0,64, IC 95%: 0,58 a 0,71)⁽¹¹⁴⁾.

Hasta el estudio de Róterdam⁽¹¹⁵⁾, se desconocía si también contribuía al aumento del riesgo de padecer FA. Dicha asociación se examinó en 5668 pacientes sin FA al inicio del estudio, durante una mediana de seguimiento de 7,2 años. Tras el ajuste multivariante, los fumadores activos y exfumadores presentaron mayor riesgo de padecer FA, en comparación con los no fumadores.

El tabaquismo también se está asociando con trastornos en el sistema autoinmune. El humo del cigarrillo ocasiona un incremento de citoquinas

proinflamatorias como el TNF-alfa, IL-1, IL-6, IL-8, GM-CSF, y disminución de los niveles de citoquinas antiinflamatorias como la IL-10. Produce un aumento de IgE favoreciendo el desarrollo de enfermedades atópicas y asma. La activación de los macrófagos y las células dendríticas, están vinculadas en el desarrollo de trastornos autoinmunes como la artritis reumatoide y el lupus^(116, 117). De hecho, Klareskog *et al*⁽¹¹⁸⁾ mediante un estudio de casos y controles demostraron que la combinación de historia de tabaquismo y la presencia de genes SE en el HLA-DR aumentaba el riesgo de padecer artritis reumatoide 21 veces en comparación con los no fumadores que no presentaban dichos genes. Fumar aumenta más el riesgo de aterosclerosis acelerada en las enfermedades autoinmunes⁽¹¹⁹⁾.

Con todo y con esto, se estima que la pérdida media de vida de los fumadores es de 8 años⁽¹²⁰⁾. Dicho en otras palabras, las consecuencias del tabaquismo sobre la probabilidad de morir son similares al efecto de la adición de 5 a 10 años de vida sobre la verdadera edad cronológica⁽¹²¹⁾.

El hábito de fumar hace que se modifiquen las causas más probables de muerte por edades y sexo. Para los hombres de 50 años que nunca han fumado, la muerte por enfermedades del corazón representa la principal causa de muerte. Para los hombres que fuman, la probabilidad de morir de cáncer de pulmón es del mismo orden de magnitud que la posibilidad de morir de enfermedades del corazón, y después de los 50 años, es aproximadamente 10 veces mayor que la probabilidad de morir de cáncer de próstata o de colon. Para las mujeres que nunca han fumado, los riesgos de muerte por cáncer de mama o por enfermedad cardíaca son similares hasta los 60 años, desde esta edad en adelante, las enfermedades del corazón representan la principal causa de muerte. Para las mujeres que fuman, la probabilidad de morir por enfermedades cardíacas o cáncer de pulmón es superior a la probabilidad de morir por cáncer de mama⁽¹²¹⁾.

Se han demostrado los beneficios, en cuanto a la mejora de la morbimortalidad, tras el abandono del hábito tabáquico, en las principales patologías relacionadas con el tabaco. Godtfredsen *et al*⁽¹²²⁾, realizaron una búsqueda sistemática de estudios realizados hasta septiembre del 2007. En ella, analizaron las causas de morbimortalidad en pacientes con EPOC tras dejar de fumar. La mayoría de los estudios encontraron un efecto beneficioso en el abandono del tabaco. Concluyeron que dejar de fumar reducía el ritmo acelerado de deterioro de la función pulmonar y mejoraba la supervivencia en

comparación con seguir fumando, incluso cuando ya se había desarrollado una EPOC severa.

Dejar de fumar aporta beneficios cardiovasculares tanto a corto como a largo plazo. Es característico que los beneficios fisiológicos a corto plazo se pongan de manifiesto en 24 horas (reducción de las concentraciones de carboxihemoglobina). La concentración plasmática de fibrinógeno disminuye rápidamente en las 2 semanas siguientes al abandono del tabaco⁽¹²³⁾, el recuento leucocitario se reduce y los perfiles lipídicos mejoran en 3 meses con la abstinencia del tabaco⁽¹²⁴⁾. Dejar de fumar está relacionado también con una disminución significativa del volumen plaquetario medio, una disminución de la agregación plaquetaria y un aumento del AMP (asociado a una inhibición de la actividad plaquetaria)^(125, 126). Cabe prever estos cambios dentro de un plazo de 4 semanas tras dejar de fumar. Con la abstinencia tabáquica, a largo plazo, el riesgo de IAM se reduce a la mitad en unos pocos años⁽¹⁰⁹⁾. En los pacientes con una EC preexistente, esta reducción del riesgo es aún más rápida⁽¹²⁷⁾. Los exfumadores presentan una disminución del riesgo de ictus no mortales⁽¹²⁸⁾ y dejar de fumar reduce la progresión de la EVP⁽¹²⁹⁾.

Dejar de fumar antes de una resección de CP se ha asociado con una menor mortalidad y un menor índice de complicaciones postoperatorias. Mason y colaboradores⁽¹³⁰⁾, en un estudio realizado entre 1999 y 2007, en base a 7990 resecciones primarias por CP, evaluaron los riesgos de muerte hospitalaria y complicaciones respiratorias en relación con los plazos en los que los pacientes habían dejado de fumar. La mortalidad hospitalaria global fue del 1,4%, 1,5% entre los pacientes que siguieron fumando, frente al 0,39% entre los que no. La prevalencia total de complicaciones pulmonares fue de 5,7%, 6,2% entre los fumadores activos en el momento de la intervención y 2,5% en aquellos que ya no fumaban. Concluyeron que los riesgos de muerte hospitalaria y las complicaciones pulmonares, después de una resección de CP, se incrementan si se fumaba hasta el momento de la intervención y se mitigan lentamente con el cese preoperatorio.

Son necesarios nuevos enfoques en la gestión de la epidemia mundial de tabaquismo mediante la identificación de fumadores susceptibles, el diagnóstico precoz de la enfermedad tabáquica, nuevas modalidades de tratamiento y la modificación de las actuales guías de valoración de riesgos en el paciente fumador⁽⁹¹⁾.

2.- Estudios de prevalencia sobre EPOC en España

La SEPAR, en una nota de prensa emitida el 15 de febrero de 2009 informa acerca de la prevalencia y mortalidad del CP y la EPOC. Ambas patologías tienen una alta prevalencia y una alta mortalidad que aumentará aún más en los próximos años.

La EPOC causa cada año 18000 muertes en España, es decir, 49 personas al día. Es la primera causa de muerte evitable y la única patología relacionada con el tabaquismo que sigue aumentando en número de casos. El número de estudios descriptivos sobre prevalencia, epidemiología y distribución de la EPOC en la población general son todavía asignaturas pendientes, tanto en el ámbito nacional como internacional⁽¹³¹⁾.

Hasta 2001, sólo se habían realizado 32 estudios de prevalencia de EPOC a escala mundial⁽¹³²⁾. En 2006, los mismos autores actualizaron estas cifras buscando sistemáticamente en la literatura médica nuevas evidencias poblacionales de prevalencia hasta 2004, y se identificaron 62 estudios⁽¹³³⁾. A pesar de que en los últimos 5 años el número de estudios se ha incrementado, estas cifras son especialmente bajas si se tienen en cuenta los cientos de estudios de prevalencia disponibles otras enfermedades crónicas igualmente importantes.

La prevalencia estimada depende de la definición que se use para el diagnóstico. En el caso de la EPOC se han utilizado diversos enfoques. Así, el diagnóstico médico conlleva una menor prevalencia⁽¹³⁴⁾; el diagnóstico basado en síntomas respiratorios, una prevalencia más elevada, y el diagnóstico basado en una espirometría, una prevalencia intermedia⁽¹³⁵⁾.

Desde que se publicaron las pautas de la “*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*” (GOLD), se aceptó el requisito de la espirometría posbroncodilatadora para establecer el diagnóstico de EPOC, que ya se ha convertido en el método de referencia⁽¹³⁶⁾. Las guías de EPOC ATS/ERS recomiendan un cociente entre el FEV₁ y la capacidad vital forzada (CVF) tras broncodilatador <70% para confirmar el diagnóstico de EPOC. Posteriormente, el FEV₁, expresado como porcentaje del predicho, según la edad, el sexo y la talla, representa la gravedad de la enfermedad. De esta manera, una EPOC leve se define como un cociente FEV₁/CVF posbroncodilatador <70% y un FEV₁ >80% del predicho. La EPOC moderada, grave y

muy grave corresponde a valores de FEV₁ del 50-80%, el 30-50% y menos del 30%, respectivamente⁽¹³⁷⁾. Se sabe que el envejecimiento normal del sistema respiratorio provoca una reducción de este parámetro. En un estudio realizado en Noruega, se observó que un 35% de individuos sanos, no fumadores y mayores de 70 años presentaba un cociente inferior al 70%, y en sujetos mayores de 80 años, la proporción era cercana al 50%. Esto indica que, a partir de los 70 años, los puntos de corte utilizados para diagnosticar la EPOC deberían corregirse por la edad, para evitar sobrediagnósticos⁽¹³⁸⁾.

En nuestro país, se han realizado diversos estudios epidemiológicos de base poblacional en los últimos años, los cuales han servido de modelo para la realización de estudios internacionales posteriores^(139, 140). PLATINO ya ha publicado resultados de prevalencia de la EPOC en 5 países latinoamericanos: Brasil, México, Uruguay, Chile y Venezuela⁽¹³⁹⁾. En diciembre de 2006 se completó el protocolo BOLD⁽¹⁴⁰⁾ con la intención de estimar la prevalencia internacional de la EPOC en los 5 continentes, así como medir la carga social y económica de la enfermedad. Del mismo modo, intenta determinar el grado en que las variaciones de los factores de riesgo contribuyen a las variaciones en la prevalencia de la EPOC. Actualmente, el BOLD está captando nuevos centros y países para la continuación del estudio más allá del año 2007⁽¹³⁷⁾.

IBERCOP, realizado entre octubre de 1996 y abril de 1997 en 7 áreas geográficas españolas, fue el primer gran estudio epidemiológico de base poblacional, diseñado para medir la prevalencia y la variación de la distribución de la EPOC en España⁽¹⁴¹⁾. La prevalencia de la EPOC (definida según criterios antiguos de la “*European Respiratory Society*”⁽¹⁴²⁾ como cociente FEV₁/CVF <88% en varones y <89% en mujeres) fue del 9,1% (un 14,3% en varones y un 3,9% en mujeres). Un aspecto muy importante de los resultados del estudio IBERPOC fue el alto grado de infradiagnóstico; en el 78,2% de los casos confirmados por espirometría no se disponía de diagnóstico previo de EPOC⁽¹³⁷⁾.

En el año 2007, el estudio EPISCAN, estimó que la prevalencia de EPOC en España afectaba al 10,2% de la población entre 40 y 80 años. En hombres, la prevalencia fue mayor (15,1%) que en mujeres (5,6%) y significativamente elevada en mayores de 70 años (22,9%). Solamente un 26,9% de los casos identificados de EPOC tenían diagnóstico previo⁽¹⁾. La definición de EPOC y los criterios de severidad

empleados se ciñeron a los criterios de GOLD⁽¹³⁶⁾. Más del 70 % de los casos de EPOC detectados se debían al tabaquismo⁽¹⁾.

La prevalencia de EPOC en la población española comprendida entre 40 y 69 años ha disminuido del 9,1% (IC 95% 8,1-10,2) en 1997 al 4,5% (IC 95% 2,4-6,6), suponiendo una reducción del 50,4%. Se está produciendo un progresivo envejecimiento de los pacientes con EPOC respecto al año 1997. Las cifras en cuanto a severidad de EPOC también han cambiado en estos 10 últimos años. Del 38,3% de casos leves en 1997, hemos pasado al 85,6%, los casos moderados han disminuido del 39,7% al 13%. Una mayor reducción se ha observado en los casos severos de EPOC en estos últimos años, disminuyendo drásticamente del 22% al 1,4%. Sin embargo, es importante hacer hincapié en que la EPOC sigue estando significativamente infradiagnosticada. Sólo se ha reducido un 5% en 10 años⁽¹⁴³⁾.

En atención primaria, el empleo de cuestionarios y la espirometría, pueden mejorar las tasas de diagnóstico y permitir la detección temprana y el tratamiento de la EPOC. Entre los pacientes con diagnóstico confirmado de EPOC, la vigilancia mediante espirometría es útil para identificar aquellos con un rápido deterioro de la función pulmonar que requieran más evaluación. El empleo de la espirometría en atención primaria puede apoyar la educación del paciente y alentar al abandono del tabaco⁽¹⁴⁴⁾.

Hasta 2006, las enfermedades respiratorias no se consideraban enfermedades prioritarias en los Programas Marco de Sanidad para la Unión Europea. Como resultado de una campaña de concienciación por parte de la SEPAR a los eurodiputados españoles, en febrero de 2007, se anunció que el VII Programa Marco incorporara, por primera vez, las enfermedades respiratorias como una prioridad en la investigación médica europea⁽¹⁴⁵⁾.

1.4.- FACTORES DE RIESGO PREOPERATORIOS EN EL PACIENTE CON CÁNCER DE PULMÓN

La evaluación preoperatoria de los enfermos con CP es muy importante para identificar los casos con factores de riesgo tratables y, para encontrar aquellos pacientes cuyo riesgo de morir en la intervención sea suficientemente alto como para que los resultados que se obtendrían con otras alternativas terapéuticas de menor riesgo tengan un lugar en su tratamiento⁽¹⁴⁶⁾.

Desde los años 50 cuando Gaensler *et al*⁽¹⁴⁷⁾, demostraron que aquellos pacientes con una ventilación voluntaria máxima (VVM) inferior al 50% de lo esperado, tenían un 50% de mortalidad al ser sometidos a una resección pulmonar, se han multiplicado los factores de riesgo identificados, la forma en que se interrelacionan y la manera de evaluarlos.

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

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

1.4.1.- FACTORES CLÍNICOS NO MODIFICABLES

1.- Edad

Parece lógico pensar que la edad del enfermo influye en la evolución de cualquier intervención. Por ejemplo, se ha comunicado que a mayor edad mayor índice de complicaciones postresección pulmonar, y con un porcentaje de ellas fatales⁽¹⁴⁸⁾. No tenemos ninguna evidencia que afirme que el CP sea menos letal en los ancianos que en la población joven^(149, 150) y, en cualquier caso, sabemos que la efectividad de la resección pulmonar depende del estadio tumoral que es independiente de la edad.

El factor edad es especialmente relevante en nuestro ámbito sanitario porque la población española está envejeciendo y tiene una esperanza de vida de las más altas dentro de los países de la Comunidad Económica Europea. La esperanza de vida al

nacimiento roza los 81 años en 2007 en España, con un incremento de casi cuatro años desde el año 1991, según los datos que el Instituto Nacional de Estadística ha hecho públicos a finales del año 2009⁽⁷⁰⁾.

Más de la mitad de todos los cánceres de pulmón se diagnostican en pacientes mayores de 65 años o más. El pico de incidencia de aparición de CP se encontraba en torno a los 60 años en 1987, pero ahora ha aumentado hasta los 70-74 años⁽¹⁵¹⁾. A pesar de la creencia generalizada de que la edad avanzada excluye la cirugía por sí misma, estudios recientes han demostrado que la resección del CP puede estar justificada en estos pacientes, pero sólo si han sido seleccionados correctamente⁽¹⁵²⁾. En los últimos tiempos, el límite de edad para la cirugía, incluso se ha situado por encima de los 80 años⁽¹⁵³⁾. El tratamiento del CP en pacientes de edad avanzada ya no se basa en la premisa de que la cirugía es demasiado arriesgada⁽¹⁵⁴⁾.

En general, al revisar la literatura, resulta evidente que con los pacientes más jóvenes se escogen planteamientos más agresivos. En un análisis realizado en el Reino Unido, la proporción de enfermos sometidos a una toracotomía por CP pasaba del 18% en el grupo de los menores de 65 años a sólo el 2,1% para los mayores de 75⁽¹⁵⁵⁾. En la serie comparativa de Nugent *et al*⁽¹⁵⁶⁾ sobre el impacto de la edad en el diagnóstico y el tratamiento del CP, independientemente del estadio de presentación, todos los pacientes jóvenes recibieron tratamiento mientras que el 21% de los ancianos no. De este último grupo sólo el 6% se sometió a una intervención frente al 32% de los jóvenes (menores de 45 años).

La proporción de neumonectomías en pacientes ancianos es considerablemente menor que las que se realizan en pacientes no tan mayores como queda reflejado en la gran mayoría de las series publicadas^(150, 157-162) ya que este tipo de resección sí se relaciona con un alto índice de mortalidad⁽¹⁵⁹⁾. Incluso, se ha recomendado la realización de resecciones regladas ahorradoras de parénquima en pacientes de alto riesgo⁽¹⁶³⁻¹⁶⁵⁾ para intentar disminuir el peligro asociado a una resección más importante de parénquima pulmonar.

Hace unos años, tasas de mortalidad alrededor del 20% contraindicaban la cirugía en estos pacientes⁽¹⁶⁶⁻¹⁶⁸⁾. En 1983, Ginsberg *et al*⁽¹⁶⁹⁾ comunicaron una mortalidad general del 7,1% para los pacientes de 70 años o más. Esta tasa era baja para

su época pero claramente más alta que la registrada en los menos ancianos en ese mismo momento. Romano y Mark⁽¹⁴⁶⁾ también identificaron la edad como un factor de riesgo pues la mortalidad aumentaba cada década, siendo 3,6 veces mayor en los 70 y 5,8 veces en los octogenarios respecto a la registrada para los menores de 60. Un año antes, en una serie prospectiva de enfermos del Medicare americano, Whittle *et al*⁽¹⁷⁰⁾ habían encontrado una diferencia en la mortalidad postoperatoria pero no tan importante como la de la serie de Romano y Mark. Sin embargo, con los resultados actuales, las tasas de mortalidad en muchos casos no son significativamente diferentes a las de los grupos más jóvenes^(149, 157, 160, 171). Sullivan V. *et al*⁽¹⁷²⁾, estudiaron a 140 pacientes sometidos a lobectomía entre los años 1999 y 2003, para comparar el efecto de la resección en pacientes ancianos (>70 años) y pacientes más jóvenes (<70 años), en su función pulmonar y el estado funcional, un año después de la cirugía. Los pacientes con 70 años o más, obtuvieron similares resultados en las PFR y estado funcional que los pacientes más jóvenes. Concluyeron que la resección curativa del CP en mayores de 70 años no se debe negar por motivos de edad. En un estudio de casos controles, sobre supervivencia a 5 años, realizado en 726 pacientes con edades comprendidas entre los 70 y mayores de 80 años, sometidos a resección completa por CP, no se encontraron diferencias significativas en la duración de la estancia hospitalaria, la morbilidad severa, o la mortalidad operatoria entre los grupos. Los riesgos a corto plazo y la supervivencia a largo plazo, en los pacientes ancianos fueron similares a los de los pacientes más jóvenes. Además, no aparecieron más riesgo de complicaciones en octogenarios seleccionados. Sin embargo, los pacientes ancianos tenían el doble de riesgo de desarrollar morbilidad severa tras la resección, si se sometían a terapia neoadyuvante⁽¹⁷³⁾.

De acuerdo con numerosas publicaciones, la clave de la operabilidad de los enfermos mayores está en conocer y controlar la comorbilidad que presentan. Es decir, para medir el riesgo quirúrgico, deberíamos intentar evaluar la edad biológica frente a la cronológica⁽¹⁷⁴⁾.

En una serie publicada por Oliaro *et al*⁽¹⁷⁵⁾, de los 258 pacientes de 70 años o más intervenidos por CP, el 41,8% tenía alguna enfermedad asociada, fundamentalmente cardiovascular y/o respiratoria. En general, el índice de comorbilidad en estos grupos oscila entre el 38,5%⁽¹⁷⁶⁾ y el 67% que han registrado Osaki *et al*⁽¹⁷⁷⁾.

Al igual que la comorbilidad, las tasas de morbilidad de estas series de pacientes más mayores son altas, entre el 20%^(167, 178) y el 63%^(149, 177). Además, los pacientes que presentan comorbilidad son los que sufren de forma estadísticamente significativa el mayor porcentaje de complicaciones^(157, 161, 175). Para Licker *et al*⁽¹⁷⁹⁾ es la enfermedad coronaria la principal causante de morbimortalidad. Parece que las complicaciones cardiovasculares son las más serias⁽¹⁵⁹⁾ y la arritmia una de las complicaciones más frecuentes (22%)⁽¹⁴⁹⁾. Sin embargo, las complicaciones respiratorias también son muy numerosas e importantes y aparecen, sobre todo, en enfermos con malas PFR⁽¹⁷⁷⁾.

Aunque los pacientes con CP mayores puedan tener un riesgo quirúrgico algo aumentado en comparación con los más jóvenes, según va creciendo la longevidad de la población, la cirugía irá aumentando su importancia y su presencia siempre que, la expectativa de vida del paciente sea superior a la que ofrece la neoplasia sin tratamiento, las tasas de mortalidad confirmen la ventaja de la cirugía y siempre que la morbilidad no sea excesiva y no deje secuelas crónicas que impidan mantener un mínimo de calidad de vida. En definitiva, la edad cronológica no debe ser una contraindicación para la cirugía.

2.- Género

El CP aparece ya como la principal causa de muerte por cáncer en hombres y mujeres. En la mujer sigue teniendo una menor incidencia, pero ya se ha situado en algunos países en segundo lugar, después del cáncer de mama. En EEUU, ya es la principal causa de muerte por cáncer entre la población femenina. En España, el CP en mujeres sigue siendo menos frecuente que en el hombre. En el año 2000 se comunicó un primer incremento de casos de CP detectados en las mujeres españolas⁽¹⁸⁰⁾. Hasta entonces, existía una diferencia notable y estadísticamente significativa entre los casos de CP en mujeres del norte de Europa y de EEUU respecto a España.

Fumar está fuertemente asociado con el riesgo de CP en hombres y mujeres. Por desgracia, España se encuentra entre los primeros puestos del mundo en lo que se refiere al consumo de tabaco entre las mujeres^(98, 99). El problema es que con el aumento del hábito de fumar, la incidencia y la tasa de muertes por CP han aumentado de forma paralela⁽¹⁸¹⁾. En un estudio realizado por Bernal y colaboradores se realizó un seguimiento de un total de 2250000 mujeres desde 1990 hasta 2004, con la intención de

conocer la epidemiología del CP en la población. Se observó que entre 1992 y 2004 el CP en mujeres aumentó significativamente⁽¹⁸²⁾. Los tipos anatomopatológicos más frecuentes fueron el adenocarcinoma (43,51%) y el carcinoma de células escamosas (23,66%). Las tasas de incidencia se incrementaron con los años, pasando de 3,2 casos por 100000 habitantes en 1992, a 15,2 casos por 100000 habitantes en 2004, encontrándose a lo largo del periodo estudiado una pendiente de 0,94 ($p < 0,001$) (ver *figura 13*).

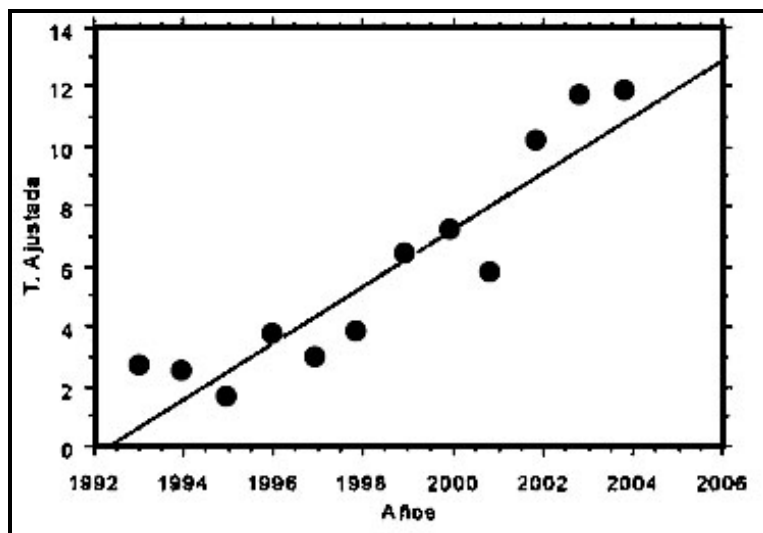


Figura 13: Tendencia de presentación de CP en mujeres en España. Regresión lineal.

Cabe esperar que el CP en la mujer pueda llegar a ser un problema epidemiológico como en el varón⁽¹⁸³⁾. En varios estudios que se han realizado en otros países como Italia⁽¹⁸⁴⁻¹⁸⁶⁾, Inglaterra⁽¹⁸⁷⁾, Holanda⁽¹⁸⁸⁾ y Francia⁽¹⁸⁹⁾ se han observado tasas de incidencia de CP en mujeres similares a las de España (15,93 por 100000 habitantes) con un incremento anual del 4,5% al año. Al mismo tiempo, en dichos estudios se ha detectado una disminución o estancamiento de los casos de CP en hombres. Este marcado incremento de CP en mujeres en toda Europa⁽¹⁹⁰⁻¹⁹²⁾ sugiere que como primariamente fueron los varones quienes sufrieron mayor impacto de CP, también fueron quienes más tempranamente han dejado de fumar en mayor número que las mujeres quienes, como es conocido y actualmente demostrado, se han incorporado posteriormente al hábito y sufren ahora las consecuencias⁽¹⁸²⁾.

Algunos datos de la literatura médica indican que la mujer puede tener mayor susceptibilidad para desarrollar EPOC, presentar mayor gravedad e incluso mayor

mortalidad asociada que los hombres⁽¹⁴⁾. Sin embargo, existen discrepancias en lo que se refiere a la morbimortalidad del CP en la mujer. Desde la década de 1970, ha habido pruebas de mejoría en la supervivencia de las mujeres con CP en comparación con los hombres. Muchos estudios han demostrado una mayor supervivencia en las mujeres, independientemente del estadio, la histología, o el tratamiento⁽¹⁹³⁻¹⁹⁵⁾. La etiología de la mejoría del pronóstico aún no está totalmente aclarada, pero probablemente está relacionada con diferencias biológicas subyacentes, incluyendo las interacciones hormonales⁽¹⁹⁶⁾. También se ha atribuido a la edad más joven de presentación, menor morbilidad cardiovascular asociada y una menor prevalencia del hábito de fumar⁽¹⁹⁴⁾. Por otro lado, existen estudios recientes que niegan esta diferencia de supervivencia entre géneros⁽¹⁹⁷⁾. Sea, pues, un factor pronóstico o no, todas las series coinciden en que la morbilidad de las pacientes es menor, aunque puede que no sea significativamente diferente de la de los varones porque, en general, sean un grupo de pacientes más jóvenes^(183, 198).

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

1.4.2.- FACTORES CLÍNICOS MODIFICABLES

1.- Comorbilidad

Padecer otras enfermedades, principalmente cardiorrespiratorias puede limitar las posibilidades de tratamiento del CP. Sólo un tercio de los enfermos con CP tienen lesiones resecables en el momento del diagnóstico y cierto número de ellos no se pueden operar por sufrir una disfunción cardiopulmonar importante⁽²⁾. Según Janssen-Heijnen *et al*⁽¹⁹⁹⁾, la tasa de resección del CP localizado en pacientes menores de 70 años, sin enfermedades asociadas, es del 94%. Sin embargo, esta tasa se reduce al 67% si el paciente sufre EPOC o incluso al 64% si asocia diabetes mellitus (DM).

Si bien los resultados de la resección pulmonar han mejorado con los años, todavía hay un alto índice de morbilidad y mortalidad como resultado de frecuentes complicaciones cardiopulmonares postoperatorias. Las complicaciones más habituales durante el postoperatorio del CP son la insuficiencia respiratoria, la prolongación del

tiempo de ventilación mecánica postoperatoria o reintubación, neumonía, atelectasias, infarto de miocardio y arritmias que requirieren tratamiento⁽¹⁶⁾.

La asociación de CP y EPOC es muy frecuente^(75- 78, 200). La incidencia de complicaciones pulmonares en los pacientes con EPOC depende sobre todo de la severidad de la enfermedad pulmonar. López-Encuentra y colaboradores⁽²⁰¹⁾, utilizando una muestra de 2994 casos de CP resecables, analizaron las características de pacientes con y sin EPOC y, el valor pronóstico de su posible comorbilidad. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en lo que respecta a presencia de otros tumores, cardiopatía isquémica, HTA o DM. Demostraron que la asociación EPOC y CP puede tener un valor pronóstico nocivo en aquellos pacientes que presentan ambas enfermedades. Este efecto se observa después de 2 años de la resección y en la EPOC, está directamente relacionado con el grado de severidad funcional (FEV₁%).

Nagasaki *et al*⁽¹⁶⁷⁾ encontraron que, a mayor severidad de la EPOC, mayor frecuencia de complicaciones respiratorias: 10% en los pacientes con PFR normales frente al 16% en el grupo reducido de pacientes con alteración severa de las PFR que se intervinieron. Esta probabilidad puede verse reducida con el tratamiento combinado con broncodilatadores, fisioterapia, antibióticos, corticoides inhalados y con el cese del hábito de fumar. Estas medidas son muy importantes y, por ejemplo, si en la evaluación preoperatoria se identifica una exacerbación aguda de la EPOC, la cirugía debe retrasarse hasta que el cuadro se haya controlado.

Leo *et al*⁽²⁰²⁾, en un estudio prospectivo sobre 1000 pacientes sometidos a resección pulmonar por CP, detectaron un 55% de exacerbaciones de EPOC, ocasionando importantes complicaciones respiratorias. En un análisis multivariable establecieron como factores de riesgo para presentar exacerbaciones de la EPOC en el postoperatorio el género femenino, severidad de la EPOC y el uso prolongado de antibióticos.

También se ha documentado una mayor incidencia de recurrencias tumorales en pacientes operados de CP con EPOC. Sekine *et al*⁽²⁰³⁾, realizaron un estudio retrospectivo en 442 pacientes con la intención de valorar las complicaciones postoperatorias y la supervivencia a largo plazo comparando pacientes intervenidos por

CP con y sin EPOC asociado. La supervivencia global y el periodo libre de enfermedad fue menor en los pacientes con EPOC. No encontraron diferencias entre los grupos respecto a complicaciones postoperatorias, exceptuando la neumonía y la necesidad de traqueotomía postoperatoria, que fue superior en el grupo con EPOC.

Desde los años sesenta, se conoce que los pacientes con alteraciones electrocardiográficas tienen mayor riesgo de sufrir complicaciones cardiacas en el postoperatorio⁽²⁰⁴⁾ y por ello tienen una mortalidad mayor^(179, 205). Nagasaki *et al*⁽¹⁶⁷⁾ encontraron que en pacientes menores de 70 años, tener antecedentes cardiológicos duplicaba la aparición de complicaciones mayores y de mortalidad postoperatoria (8% frente al 17%). Sin embargo, en el grupo de los mayores de 70, los pacientes tenían complicaciones cardiológicas con mayor probabilidad pese a no tener antecedentes conocidos y la diferencia en la aparición de complicaciones entre los dos grupos era mucho menor (16% frente al 20%). La presencia de enfermedad coronaria⁽¹⁷⁹⁾, la ICC, la enfermedad valvular severa y las arritmias significativas son los principales predictores de aumento del riesgo cardiovascular perioperatorio^(206, 207). Para Licker *et al*⁽¹⁷⁹⁾ es la enfermedad coronaria la principal causante de morbilidad. Parece que las complicaciones cardiovasculares son las más serias⁽¹⁵⁹⁾ y la arritmia una de las complicaciones más frecuentes (22%)⁽¹⁴⁹⁾.

Los avances anestésicos, de cuidados extremos postoperatorios o de la técnica quirúrgica no han modificado la incidencia de arritmias postoracotomía: desde el 9%⁽²⁰⁸⁾ al 24% descrito en pacientes sometidos a neumonectomía⁽²⁰⁹⁾. El desarrollo de arritmias en el postoperatorio parece tener un origen multifactorial⁽²⁰⁹⁾, sin embargo, podrían identificarse a la edad por encima de 65 años, la neumonectomía derecha, intrapericárdica o extrapleurales, como factores que aumentan el riesgo de que ocurra. En general, la FA o el flutter auricular, las más frecuentes, suelen responder al tratamiento y como complicación aislada no suelen representar un serio peligro^(198, 208) a no ser que los cambios en el GC modifiquen el balance hemodinámico y no sean reconocidas de forma precoz. Por ello, en los análisis de factores de riesgo se han visto incluidas como factor responsable de morbilidad postoperatoria menor^(198, 210) aunque, se han asociado con una supervivencia menor a largo plazo⁽²¹¹⁾. La FA postoperatoria es una complicación que puede presentarse en el 42% de los casos tras lobectomía. Cardinale⁽²¹²⁾ y Salvatini⁽²¹³⁾, emplearon la cuantificación de un subtipo del Péptido

Natriurético tipo B (NT-proBNP) como predictor de riesgo de FA tras resección pulmonar por CP. Concluyeron en ambos estudios^(212, 213) que el aumento preoperatorio de los niveles de NT-proBNP, parecen predecir la aparición de FA postoperatoria en pacientes sometidos a cirugía torácica. Este marcador se podría utilizar para seleccionar a los pacientes de alto riesgo que podrían recibir terapia preventiva.

Tener antecedentes de patología cardíaca no contraindica la cirugía siempre que la enfermedad tenga tratamiento y esté controlada. Sin embargo, obliga a realizar algunos estudios preoperatorios para comprobar la estabilidad de la cardiopatía⁽²¹⁴⁾: electrocardiograma, ecocardiograma transtorácico, prueba de esfuerzo, ventriculografía utilizando radionucleidos (*Thallium 201*) e incluso, una arteriografía para evaluar la necesidad de revascularización antes de la cirugía pulmonar⁽²¹⁵⁾. Jaroszewski y colaboradores⁽²¹⁶⁾, estimaron en 2008 la utilidad de realizar una valoración cardiológica detallada a 294 pacientes sin cardiopatía conocida, previa lobectomía por CP. Se detectaron evidencias de enfermedad coronaria en el 43% de los estudios (test de dobutamina y angiografía coronaria). Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a incidencia de IAM entre los que fueron sometidos a pruebas cardiológicas detalladas (2,8%) y los que no (2,4%).

Además de estas patologías existe una amplia variedad de enfermedades que pueden complicar el postoperatorio de cualquier intervención pero que por sí solas no son una contraindicación absoluta para la cirugía. Por ejemplo, la hipertensión arterial (HTA), las enfermedades renales, hepáticas, metabólicas, la obesidad y la malnutrición, el abuso del alcohol y/o de la nicotina⁽²¹⁷⁾. De los 12439 pacientes recogidos en el trabajo de Romano y Mark⁽¹⁴⁶⁾, el 0,3% asociaban al CP insuficiencia renal crónica, el 0,5% alguna enfermedad hepática crónica, el 0,7% obesidad, el 0,9% dependencia de alcohol y /o drogas, el 4,6% DM y el 12,1% HTA.

En un estudio prospectivo, multicéntrico y cooperativo español⁽¹⁹⁸⁾ se encontró que la tasa de morbilidad era especialmente alta en los pacientes con enfermedad vascular periférica (50,9% de los casos tuvieron alguna complicación) o DM insulino dependientes (52,4% de los casos tuvo alguna complicación). El aumento de infecciones pulmonares en los enfermos diabéticos ya había sido establecido⁽²¹⁸⁾ y, aunque Duque y colaboradores⁽¹⁹⁸⁾ comentan que es un factor especialmente importante en su serie, para otros autores no resulta un factor de riesgo^(179, 210, 219).

2.- Estado nutricional y albúmina plasmática

Se sabe que el estado nutricional influye, de forma importante, en la evolución postoperatoria, sobre todo, de la cirugía mayor. Las deficiencias nutricionales provocan fundamentalmente un aumento de las infecciones severas, sepsis y mortalidad⁽²²⁰⁻²²²⁾. Algunos estudios sugieren que ciertos índices nutricionales, como la concentración de albúmina en sangre, pueden predecir la ocurrencia de complicaciones en el postoperatorio⁽²²³⁾. Parece claro que la desnutrición severa sí aumenta las complicaciones⁽²²⁴⁾ pero también se ha comprobado que la mayor parte de los enfermos con CP que se van a intervenir no la sufren⁽²²⁵⁾.

En un estudio prospectivo⁽²²¹⁾ que recoge 54215 casos de enfermos intervenidos en 44 centros a lo largo de 2 años, se encontró que la morbilidad y la mortalidad aumentaba según disminuía el valor de la albúmina preoperatoria independientemente del sexo de los pacientes, de su clasificación en los grupos de riesgo anestésico (ASA) y del tipo de cirugía al que fueron sometidos. En un primer análisis de la serie general, la mortalidad aumentaba del 1 al 28% al disminuir el nivel de albúmina de 46 g/l a ser igual o menor a 21 g/l y, la morbilidad aumentaba del 10% al 65% con la misma disminución de la albúmina en sangre. Encontraron también que el nivel de albúmina predecía mejor ciertas complicaciones como las infecciones importantes y la ocurrencia de sepsis y, de acuerdo con Jagoe *et al*⁽²²⁴⁾, la necesidad de ventilación prolongada. En esta serie, el 7,3% de los casos fueron pacientes sometidos a algún procedimiento de cirugía torácica no cardíaca. En este grupo, el modelo del análisis multivariante identificaba al valor sérico de la albúmina y a la pérdida de peso como factores independientes, es decir, parece que la albúmina es capaz de detectar un riesgo no asociado con una pérdida de peso superior al 10% durante los seis meses previos a la intervención. Por eso los autores concluyen que la concentración sérica de albúmina preoperatoria es una herramienta superior en la valoración del estado nutricional del paciente al de otros marcadores antropomórficos, pues puede detectar una malnutrición proteica que no necesariamente se acompaña de bajo peso o de bajo índice de masa corporal (IMC) y que se asocia con un aumento significativo del riesgo de morbimortalidad.

Brianchi *et al*⁽²²⁶⁾, en un estudio retrospectivo demostraron una correlación estadísticamente significativa entre los niveles de pre-albúmina y el desarrollo de

complicaciones postoperatorias tras resección de CP. El 43,75% de los pacientes que presentaron complicaciones, tuvieron bajos niveles de pre-albúmina en el preoperatorio. Sin embargo, Win y colaboradores⁽²²⁷⁾, en un estudio realizado sobre 146 pacientes para resección de CP, no encontraron relación entre niveles bajos de albúmina y mortalidad postoperatoria.

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

1.4.3.- EVALUACIÓN FUNCIONAL PREOPERATORIA

No está claro qué parámetros predicen mejor la morbimortalidad de los pacientes tras resección pulmonar mayor. A día de hoy, no existe ninguna prueba preoperatoria que prediga con un 100% de fiabilidad la morbilidad de pacientes que requieren resección pulmonar por CP.

Si tenemos en cuenta la edad media de presentación y la comorbilidad asociada al CP, tenemos un problema a la hora de tomar una decisión sobre la operabilidad del EPOC moderado-severo con CP. Estos enfermos, considerando de forma aislada sus PFR, tienen un elevado índice de morbimortalidad, en ocasiones inasumible, que nos obliga a realizar otras pruebas para determinar mejor los riesgos y, así operarlos con mayores garantías.

El fin último de la valoración de riesgos, mediante estudios funcionales preoperatorios, es identificar a los pacientes con una reserva cardiopulmonar muy limitada. Estos pacientes tendrán pocas posibilidades de sobrevivir a las eventuales complicaciones cardiorrespiratorias que puedan acontecer durante el periodo postoperatorio. Existen diversas técnicas, de complejidad variable, para la evaluación funcional preoperatoria de los pacientes con CP.

A continuación se describen las principales técnicas de las que disponemos en la actualidad para esta valoración.

1.- Evaluación respiratoria

Estudiar la función respiratoria antes de la cirugía, permite encontrar las alteraciones que se pueden tratar. Los pacientes con un aumento de la producción de esputo, cambios en su color o cualquier evidencia de infección deberían recibir tratamiento antibiótico. La disnea por EPOC debería tratarse con broncodilatadores.

Se debería dejar de fumar antes de la cirugía para minimizar las complicaciones pulmonares postoperatorias. Son múltiples los trabajos que preconizan los efectos beneficiosos del abandono del hábito tabáquico a corto y largo plazo^(122, 123-126). No se sabe con certeza cuánto tiempo debe transcurrir entre el cese del consumo de tabaco y la intervención para notar disminución en el número de complicaciones en estos pacientes. Nakagawa y colaboradores⁽²²⁸⁾, hallaron que 5 semanas de abstinencia antes de la cirugía igualaba riesgos de complicaciones entre fumadores y exfumadores. El número de complicaciones se disparaba en aquellos pacientes que habían dejado de fumar dentro de las 4 semanas previas a la resección pulmonar. Vaporciyan y colaboradores⁽²²⁹⁾, llegaron a la conclusión de que los pacientes que habían fumado durante el mes previo a la operación tenían mayor riesgo de sufrir complicaciones pulmonares tras neumonectomía.

La disminución de las complicaciones pulmonares postoperatorias secundarias al abandono del tabaco, se cree que está relacionado con la mejora fisiológica de la función ciliar, la actividad de los macrófagos, y la función de las pequeñas vías respiratorias, así como una disminución en la producción de esputo. Estos cambios pueden tardar semanas o meses en producirse^(230, 231). Algunos estudios^(232, 233), han sugerido que dejar de fumar sólo unas pocas semanas antes de la cirugía puede conducir a un aumento paradójico en la tasa de complicaciones pulmonares; recomendando retrasar la cirugía hasta 8 semanas después de la interrupción del hábito^(232, 233). Sin embargo, Barrera *et al*⁽²³⁴⁾, en un estudio prospectivo sobre 300 pacientes para resección anatómica de CP, no encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a complicaciones postoperatorias entre exfumadores recientes y los que habían dejado de fumar mucho antes de la intervención. Probablemente, el escaso tamaño de la muestra fuera un factor limitante a la hora de sacar conclusiones válidas en este estudio.

Aún se desconoce el intervalo seguro para la interrupción del hábito tabáquico de cara a una resección pulmonar. Son pocos los trabajos de investigación que se han realizado específicamente de cara a la Cirugía Torácica^(228, 229, 234).

Como pauta general, a los pacientes que van a ser intervenidos por CP se les debe recomendar que dejen de fumar, independientemente de cuándo se les vaya a operar, y advertirles que presentan mayor morbilidad por haber fumado en algún momento⁽¹³⁰⁾.

2.- Espirometría y gasometría

Los pacientes que van a ser sometidos a una resección pulmonar deben tener, obligatoriamente una espirometría⁽²³⁵⁾. La utilidad del FEV₁ preoperatorio puede enfocarse desde una doble vertiente: para intentar establecer un límite mínimo de seguridad de cara a la resección pulmonar y como variable predictora de morbilidad y mortalidad asociadas a la cirugía.

En cuanto a la gasometría arterial, históricamente una PaCO₂ >45 mmHg suponía un criterio de exclusión para resección pulmonar^(53, 236, 237). Kearney y colaboradores⁽²³⁸⁾ junto a Harpole *et al*⁽²⁰⁹⁾ publicaron, a mediados de los años 90, dos series de pacientes sometidos a resección pulmonar por CP y comprobaron que los pacientes con hipercapnia no presentaron más complicaciones postoperatorias que los normocápnicos.

La hipoxemia preoperatoria, definida como SaO₂ <90%, se ha asociado con un aumento del riesgo de complicaciones postoperatorias⁽²³⁹⁾.

En las actuales guías que rigen la valoración de riesgos en el paciente candidato a resección pulmonar, los valores gasométricos no se emplean como criterios de exclusión de cirugía. Sin embargo, es conveniente conocer que tener una PaO₂ menor de 60 mmHg y/o una PaCO₂ por encima de 45 mmHg, supone un mayor riesgo de complicaciones postoperatorias.

En relación con la espirometría, gran cantidad de trabajos han sugerido multitud de parámetros como posibles factores predictivos de riesgo. Variables como la capacidad vital (CV), la VMM, el flujo espiratorio pico y el flujo máximo mesoespiratorio han caído en desuso, en favor del FEV₁. En relación a la utilidad de

la CVF, los resultados son contradictorios. Mientras algunos autores⁽²⁴⁰⁾ han descrito una reducción significativa de la CVF en los pacientes con complicaciones posquirúrgicas, otros⁽²⁴¹⁾ no han confirmado estos resultados. Por lo tanto, la utilidad de la CVF en la valoración preoperatoria de estos pacientes resulta dudosa.

Las recomendaciones sobre los valores mínimos seguros de FEV₁, se han ido modificando a medida que han apareciendo nuevos trabajos de investigación, pero seguimos sin establecer un límite seguro para la resección pulmonar. En 1971, Boushy *et al*⁽²⁴²⁾ proponían una neumonectomía segura si el paciente tenía un FEV₁ preoperatorio superior a dos litros. Casi 10 años después, Wernly *et al*⁽²⁴³⁾ consideraban una lobectomía segura con un FEV₁ superior a 1,5 litros. En 1993, otro trabajo⁽²⁴⁴⁾ requería, como mínimo, un FEV₁ de 2 litros para las neumonectomías, 1 litro para las lobectomías y más de 0,6 litros para las resecciones segmentarias en cuña.

En otros trabajos, se analizaba el porcentaje del valor predicho del FEV₁ (FEV₁%). Resulta más interesante utilizar el valor porcentual del FEV₁ por la dificultad que supone comparar valores absolutos entre sujetos con distinta constitución física. Mittman y colaboradores⁽²⁰⁴⁾, en una publicación de 1961, sugirieron que el valor del FEV₁% preoperatorio mínimo para una resección debía ser superior al 70% y, posteriormente se fijó como superior al 40%^(17, 167) pero, para ninguno de los dos valores se especificaba la extensión de la resección que se podía realizar.

En la exploración funcional respiratoria preoperatoria, clásicamente se aceptaban valores de FEV₁ mayores de 2 litros para realizar neumonectomías, 1,5 litros para lobectomías y 0,8 litros como punto de corte prohibitivo para cirugía. Datta y colaboradores en el año 2003, establecen el valor de corte aceptado de incremento del riesgo para neumonectomía en el 60% del teórico, tanto para el FEV₁ como para la DLCO⁽²⁴⁵⁾.

En la actualidad, se recomienda empezar la valoración de riesgos por una espirometría que debe realizarse de forma estandarizada con el paciente clínicamente estable recibiendo el máximo tratamiento broncodilatador. Si el FEV₁ es >80% del predicho o >2 litros y, no hay pruebas de disnea con el ejercicio o enfermedad pulmonar intersticial (EPI), el paciente puede ser intervenido, incluso de una neumonectomía, sin

tener que realizarse más estudios⁽²⁴⁶⁾. Con una FEV₁ >1,5 litros y sin clínica de disnea o EPI, podría realizarse una lobectomía sin necesidad de más estudios preoperatorios. En aquellos pacientes que, siendo candidatos a resección pulmonar, presenten FEV₁ y/o DLCO <80% del valor predicho deben ampliar el estudio preoperatorio^(26, 27).

3.- Difusión pulmonar

La DLCO fue utilizada por primera vez por Cander en 1963⁽²⁴⁷⁾ quien consideró que un valor inferior al 50% del teórico era una clara contraindicación para resección pulmonar. En 1982, Nagasaki y colaboradores observaron que una DLCO inferior al 50% era insuficiente para una neumonectomía⁽¹⁶⁷⁾.

Unos años después, Ferguson *et al*⁽²⁴⁸⁾ encontraron que una DLCO inferior al 60% era insuficiente para las resecciones pulmonares mayores. Observaron que el porcentaje de la DLCO (DLCO%), era un buen indicador de mortalidad y de complicaciones pulmonares al evaluar bien el intercambio gaseoso y reflejar la superficie alveolar disponible, la integridad de la membrana alveolar y el volumen capilar pulmonar.

Ya en el año 1989, Markos y colaboradores⁽²⁴¹⁾ demostraron que la DLCO era útil en la predicción de complicaciones postoracotomía (neumonías, atelectasias, embolismos pulmonares, infarto de miocardio y arritmias), y sugirieron que el cálculo de la DLCOppo mediante gammagrafía pulmonar era muy superior en la predicción de complicaciones en aquellos pacientes con disfunción pulmonar.

Hasta la fecha, la DLCO no se utilizaba de rutina en la valoración preoperatoria del paciente con CP, ya que se consideraba falta de valor predictivo en pacientes con PFR normales. Recientes estudios demuestran que la DLCO es un importante predictor independiente de complicaciones postoperatorias, incluso en pacientes sin criterios de EPOC^(249, 250). Brunelli y colaboradores⁽²⁴⁹⁾ y, Ferguson y colaboradores⁽²⁵⁰⁾, concluyeron que la estimación de la DLCO, independientemente de los resultados de las PFR, podía predecir el riesgo de complicaciones en pacientes candidatos a resección pulmonar mayor por CP. Del mismo modo, encontraron una fuerte correlación entre la DLCOppo, en pacientes con y sin criterios espirométricos de EPOC, y complicaciones postoperatorias tales como la morbilidad pulmonar y mortalidad global.

- *Efecto de la quimioterapia de inducción sobre la DLCO*

Es un hecho conocido que los tratamientos neoadyuvantes en el CP, asocian un aumento del riesgo en cuanto a morbilidad y mortalidad postoperatoria. Sin embargo, el uso generalizado del tratamiento de inducción, antes de la resección pulmonar, debe ser sopesado. La indicación debe tener en cuenta el beneficio obtenido, en términos de pronóstico a largo plazo, siempre y cuando no se vea compensado por un aumento potencial de la morbilidad y la mortalidad temprana. Se ha visto que el empleo de quimioterapia previa a la resección quirúrgica del CP, se ha asociado con deterioro de los valores de la DLCO. Este efecto sobre la DLCO, está claramente relacionado con un aumento de las complicaciones pulmonares en el postoperatorio.

Especialmente llamativos resultan los datos de mortalidad asociados a la combinación de quimioterapia más neumonectomía derecha, alcanzando cifras por encima del 26%⁽²⁵¹⁻²⁵⁵⁾. En varias publicaciones más recientes, parece que estas tasas de riesgo han descendido considerablemente⁽²⁵⁷⁻²⁵⁸⁾, con la única excepción del grupo Español⁽²⁵⁶⁾ que sigue confirmando tasas de mortalidad del 30%⁽²⁵⁹⁾. Estudios realizados entre 2001 y 2008, ofrecen datos de morbilidad postoperatoria de pacientes neumonectomizados con quimioterapia preoperatoria superiores al 40%⁽²⁵¹⁻²⁵⁵⁾.

Sin embargo, en el caso de lobectomías existen multitud de estudios en los que no se encuentra un aumento significativo de morbimortalidad en relación con tratamiento de inducción con quimioterapia⁽²⁶⁰⁾.

Leo *et al*⁽²⁶¹⁾, describieron un aumento del FEV₁ asociado a un importante descenso de la DLCO en los pacientes que habían recibido quimioterapia antes de la resección pulmonar. Matsubara y colaboradores⁽²⁶²⁾, en un estudio más amplio, describieron tasas de morbimortalidad muy elevadas en aquellos pacientes que, habiendo recibido quimioterapia para reducción de masa tumoral antes de la cirugía, presentaron empeoramiento de los valores de DLCO después del tratamiento con quimioterapia. La quimioterapia preoperatoria se asocia con un mayor riesgo de enfermedad pulmonar severa y difusa, incluso en presencia de los parámetros normales de espirometría⁽²⁶³⁾. En pacientes con CP, el FEV₁ y la CVF evaluado después de la quimioterapia neoadyuvante no son indicadores fiables de la probabilidad de complicaciones respiratorias después de la cirugía. El riesgo de complicaciones

respiratorias pueden estar directamente ligado a la pérdida de la DLCO corregida por el volumen alveolar. Cerfolio y su equipo⁽²⁶⁴⁾, confirman este dato y añaden que la probabilidad de complicaciones es mayor si la pérdida de la DLCO corregida por el volumen alveolar es mayor del 8%.

La DLCO evaluada después de la quimioterapia neoadyuvante, es probablemente el indicador de riesgo más sensible de las complicaciones respiratorias después de la cirugía. En la actualidad, en pacientes sometidos a quimioterapia de inducción, se recomienda medir la DLCO antes y después del tratamiento neoadyuvante⁽²⁶⁵⁾.

La valoración de la función pulmonar, según los algoritmos actuales de valoración de riesgos en el paciente con CP^(26, 27), debe incluir siempre una espirometría completa y un estudio de DLCO previos a cualquier tipo de resección pulmonar. Los resultados de la DLCO cobran especial relevancia en aquellos pacientes que hayan ido sometidos a tratamientos neoadyuvantes previos a la resección pulmonar. En aquellos pacientes, cuyos valores de FEV₁ y/o DLCO predicho se encontrasen por debajo del 80%, deben someterse a la valoración de su capacidad de ejercicio para estimar su reserva cardiopulmonar.

4.- Estudios de capacidad de ejercicio

La prueba de ejercicio cardiopulmonar es el único método disponible para valorar los límites y los mecanismos de la tolerancia al ejercicio. También proporciona los índices de la reserva funcional de los sistemas que están involucrados en la respuesta al ejercicio. Además es útil para establecer la adecuación de las respuestas del organismo ante el ejercicio submáximo. Los cambios metabólicos que ocurren en el organismo durante el ejercicio simulan el estrés severo al que se va a someter a la reserva circulatoria y respiratoria durante y tras la toracotomía⁽¹⁸⁾ y por ello puede servir como predictor de morbimortalidad en el periodo perioperatorio. Actualmente, la valoración preoperatoria de los pacientes con CP candidatos a cirugía se encuentra entre las indicaciones, claramente establecidas, de la realización de pruebas de tolerancia al ejercicio^(26, 27, 53-55).

La relación entre la VO_{2max} y el riesgo perioperatorio ha sido el objeto de múltiples estudios desde los años ochenta. Resumiendo los estudios publicados desde

1982, empleando pruebas de tolerancia al ejercicio realizadas en cicloergómetro en laboratorios de función pulmonar, encontramos varios de ellos que resultan concluyentes respecto al valor del VO_{2max} como predictor de complicaciones postoperatorias en la resección pulmonar. En un trabajo pionero de Eugene *et al*⁽¹⁹⁾ se encontró que el 75% de los pacientes con $VO_{2max} < 1$ l/min fallecieron, mientras que los 15 pacientes con $VO_{2max} > 1$ l/min sobrevivieron. Smith *et al*⁽¹⁸⁾ encontraron que el 100% de los pacientes con un $VO_{2max} < 15$ ml/min/kg sufrieron complicaciones cardiorrespiratorias, mientras que los pacientes con $VO_{2max} > 20$ ml/min/kg presentaron una mínima mortalidad. Bechard y Wetstein⁽²⁰⁾, sobre una muestra de 50 pacientes, estudiaron un grupo de 38 con alto riesgo por criterios espirométricos, y encontraron que los 7 que se complicaron presentaban cifras de $VO_{2max} < 10$ ml/min/kg. Larsen *et al*⁽²¹⁾ no encontraron ninguna variable o combinación de variables que superase a la potencia máxima limitada por síntomas para predecir complicaciones postoperatorias. El $VO_{2max} < 50\%$ se asoció a un riesgo elevado de muerte por causas cardiopulmonares. Torchio *et al*⁽²²⁾ encontraron que un $VO_{2max} > 20$ ml/min/kg se asociaba a un 4% de complicaciones cardiorrespiratorias, mientras que $VO_{2max} < 20$ ml/min/kg, lo hacían a un 42%.

Por el contrario, Colman *et al*⁽²⁶⁶⁾, en una muestra de 59 pacientes, no encontraron relación entre las complicaciones postoperatorias y la capacidad de esfuerzo preoperatoria. Sin embargo, incluyeron en las complicaciones problemas técnicos como fugas aéreas persistentes, pérdidas excesivas de sangre, infecciones de la herida y empiemas.

Respecto a estudios referidos a valores predichos postoperatorios (ppo) realizados en cicloergómetro, la bibliografía es más limitada. Bolliger *et al*⁽²⁶⁷⁾, vieron que, aunque el FEV_{1ppo} y la $DLCOppo$ eran significativamente menores en el grupo de complicados, no eran tan buen criterio de riesgo como el $VO_{2maxppo}$. De una muestra de 25 pacientes, los tres fallecidos, y ninguno de los no fallecidos, tenían una $VO_{2maxppo} < 10$ ml/min/kg. Sin embargo, en el estudio de Markos *et al*⁽²⁴¹⁾, la VO_{2max} no fue diferente entre los pacientes con y sin complicaciones. Sí lo fueron, sin embargo, el FEV_{1ppo} , la $DLCO$, $DLCOppo$ y la desaturación durante el ejercicio. En este estudio la mitad de los pacientes tenía un $FEV_1 > 2$ l y sólo el 6%, un $FEV_1 < 50\%$. Ribas *et al*⁽²⁶⁸⁾,

estudiando a pacientes de alto riesgo por criterios espirométricos, encontraron resultados equiparables.

Estudios similares realizados sobre tapiz rodante muestran, también resultados dispares. Boysen *et al*⁽²⁶⁹⁾, estudiaron a 17 pacientes y no encontraron relación entre la VO_{2max} y el volumen minuto espirado máximo (VE_{max}) obtenidos en una prueba máxima sobre tapiz rodante y la incidencia de complicaciones cardiopulmonares postoperatorias. Los pacientes tenían una función basal especialmente buena. La relación entre VE_{max} o la FCM y sus valores teóricos se relacionaron con la ocurrencia total de complicaciones pero no específicamente con las complicaciones cardiopulmonares. Puente *et al*⁽²⁷⁰⁾ estudiaron a 47 pacientes con limitación crónica del flujo aéreo y FEV_1 comprendida entre 2 y 0,8 litros. Encontraron relación entre el tamaño de la resección, el cociente VR/CPT, la $DLCOPpo$ (pero no el FEV_{1ppo}), el VO_{2max} , el $VO_{2maxppo}$ y el desarrollo de complicaciones cardiorrespiratorias. Tanto el VO_{2max} como el $VO_{2maxppo}$ tenían una correlación significativamente mayor que los parámetros de función basal. Los mejores puntos de corte fueron 13 ml/min/kg para el $VO_{2maxppo}$ y 17 ml/min/kg para el VO_{2max} . Estos puntos de corte tenían un alto valor predictivo negativo (90%), pero el valor predictivo positivo era bajo (75 y 60%, respectivamente). Los modelos multivariantes no mejoraron la capacidad de predicción.

Existen estudios que describen tasas de morbilidad y mortalidad en pequeñas muestras de pacientes, considerados inoperables con criterios de función predicha postoperatoria, pero cuya VO_{2max} supera un cierto límite. Morice *et al*⁽²⁾ describen 8 pacientes considerados inoperables por $FEV_1 < 40\%$, $FEV_{1ppo} < 33\%$ o $PaCO_2 > 45$ mmHg, pero con un $VO_{2max} > 15$ ml/min/kg, a quienes se ofreció cirugía. Los autores publicaron un 20% de complicaciones sin mortalidad. Bolliger *et al*⁽²⁷¹⁾ describen a 5 pacientes con criterios muy parecidos y tampoco tuvieron mortalidad. Walsh *et al*⁽²³⁾ ofrecieron cirugía a 20 sujetos con idénticos criterios que Morice *et al*⁽²⁾. Ninguno murió, pero el 40% sufrieron complicaciones. Pate *et al*⁽¹⁷⁾ publicaron 12 pacientes, con un FEV_{1ppo} en torno a 700 ml y una $VO_{2max} > 10$ ml/min/kg, que toleraron la resección pulmonar.

Dado que varios estudios han descrito la capacidad de ejercicio como el mejor predictor de complicaciones postoperatorias y, han propuesto puntos de corte específicos para el VO_{2max} que discrimina a los pacientes de riesgo, y otros estudios no

han sido capaces de demostrar esta relación^(272, 273), y debido a la controversia existente al respecto, en el año 2007 se publicó un meta-análisis⁽¹⁶⁾: para examinar si la capacidad de ejercicio, estimada por el VO_{2max} , difería entre pacientes que desarrollaban complicaciones postoperatorias y los que no. En este trabajo, se revisaron 14 estudios entre los que se encontraron pruebas de ejercicio con cicloergómetro, tapiz rodante y ascenso en escaleras. Los resultados se exponen a continuación⁽¹⁶⁾:

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

- Los sujetos sin complicaciones pulmonares postoperatorias tenían niveles significativamente más altos de $VO_{2maxppo}$, comparados con los que sufrieron complicaciones postoperatorias.

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

En los últimos años, Loewen y colaboradores⁽²⁴⁾, publicaron un estudio en el que aquellos pacientes que presentaron un $VO_{2pico} < 65\%$ predicho o < 16 ml/kg/min en test de ejercicio en laboratorio, fueron más propensos a sufrir complicaciones en el postoperatorio de resección pulmonar. En el año 2008, Brunelli⁽²⁵⁾ publicó un estudio en el que determinó que todas las muertes que se produjeron en pacientes sometidos a resecciones pulmonares acontecieron en aquellos, cuyas pruebas de esfuerzo en laboratorio mostraron valores de $VO_{2pico} < 20$ ml/kg/min.

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

Debido a los elevados requerimientos técnicos de estas pruebas, resultan difíciles de aplicar de forma universal en la práctica clínica diaria. En los últimos años se están potenciando otro tipo de pruebas de tolerancia al ejercicio, de más fácil realización y menores requerimientos tecnológicos, con la intención de complementar, si no sustituir, en un futuro, a las pruebas de laboratorio. Estas pruebas, están basadas en la realización de un “esfuerzo sencillo” de forma protocolizada, en que el paciente reproduce un ejercicio habitual (andar, pedalear o subir escaleras) de acuerdo a sus posibilidades, se evalúan la distancia recorrida y/o la saturación de O₂. De esta manera, se consigue inferir su tolerancia al ejercicio o aptitud física.

Este método no es nuevo. No está claro quién fue el primer cirujano que se fijó en la capacidad de andar o subir escaleras de los pacientes para decidir si le operaba, pero esta valoración, aunque subjetiva, influye en la decisión de operar.

Varios estudios publicados antes del año 2001 han analizado el valor pronóstico de la realización de una tarea específica como andar una distancia determinada en cierto tiempo⁽²⁷⁴⁻²⁷⁹⁾, subir cierto número de escalones⁽²⁸⁰⁻²⁸²⁾ incluso en pacientes límite (FEV_{1ppo} <800 ml y >700 ml)⁽¹⁷⁾, o pedalear⁽²⁸³⁾; se puede concluir que los pacientes capaces de consumir dichas tareas, que en la mayoría de los casos requerían esfuerzos vigorosos, tuvieron un riesgo perioperatorio bajo con un nivel de evidencia A. En general, los resultados publicados hasta esta fecha no permitían definir una relación precisa entre tolerancia y riesgo o un criterio de tolerancia asociado a un riesgo inaceptable de mortalidad con un nivel de evidencia B.

Sin embargo, a pesar de que varios estudios han demostrado que la distancia recorrida durante los test de 6 y 12 minutos es válida para la estimación del VO_{2pico} en sujetos sanos⁽²⁸⁴⁾, pacientes con EPOC⁽²⁸⁵⁾ y candidatos a trasplante pulmonar⁽²⁸⁶⁾, no se han publicado datos que permitan validar estas pruebas como predictores de morbilidad después de la resección pulmonar^(241, 276, 279, 287).

Por el contrario, la prueba de tolerancia al ejercicio sobre tapiz rodante resulta más reproducible y, la distancia recorrida, parece estar más relacionada con el VO_{2pico}⁽²⁸⁸⁻²⁹⁰⁾. Se ha estimado, mediante análisis de regresión, que recorrer 25 tramos sobre tapiz rodante indican un VO_{2pico} de 10 ml/kg/min⁽²⁸⁹⁾. Este valor de VO_{2pico}, ha sido

propuesto como valor de corte para la operabilidad de pacientes candidatos a resección pulmonar en el algoritmo funcional propuesto por la Sociedad Británica Torácica⁽⁵³⁾.

Sin embargo, Win *et al*^(291, 292), en estudios realizados sobre distancia recorrida sobre tapiz, no encontraron diferencias estadísticamente significativas en los resultados obtenidos entre pacientes con y sin complicaciones tras resección pulmonar. Concluyeron, que esta prueba no debía utilizarse de forma aislada para excluir a los pacientes candidatos a resección pulmonar, contradiciendo las recomendaciones anteriormente vigentes⁽⁵³⁾. La razón expuesta por los autores fue que el test de tapiz rodante infravaloraba el $VO_{2\text{pico}}$ y por tanto la tolerancia al ejercicio.

Los mismos autores afirmaron que todos los pacientes que fueron capaces de caminar más de 400 metros sobre el tapiz rodante tuvieron un $VO_{2\text{pico}}$ mayor de 15 ml/kg/min⁽⁵³⁾.

Históricamente, si un paciente era capaz de subir 3 tramos de escaleras, se le podía considerar candidato a lobectomía. Aquellos que debían ser sometidos a una neumonectomía se les requería poder ascender hasta 5 tramos para poder realizar el procedimiento de forma segura. Este enfoque correlaciona subir tramos de escalera con la función pulmonar. La equivalencia corresponde a que la capacidad de subir tres tramos, indica una FEV_1 de 1,7 l y 5 pisos, equivale a un FEV_1 de 2 l⁽²⁹³⁾.

Varios trabajos han demostrado la efectividad del test de subir escaleras como predictor de las principales complicaciones cardiopulmonares después de la resección pulmonar^(279, 281). En 2 estudios más reciente, Brunelli *et al*^(294, 295), confirmó que los pacientes que no superaron los 12 metros subiendo escaleras, presentaron mayores tasas de complicaciones (2 veces más) y de mortalidad (13 veces más) en comparación con los que ascendieron más de 22 m (1% de tasa de mortalidad). En este último estudio, encontraron que, incluso en pacientes con $FEV_{1\text{ppo}}$ y/o DLCO menor del 40%, la tasa de mortalidad en los pacientes que superaron los 22 m de escalada fue nula.

- *Valor de la desaturación durante el ejercicio como predictor de riesgo posquirúrgico*

Son muchos los estudios^(21, 241, 268, 270, 296, 297) que han encontrado relación entre la desaturación con el ejercicio y el riesgo postoperatorio de sufrir complicaciones tras resecciones pulmonares.

Los grupos de trabajo de Ninan⁽²⁹⁸⁾ y Rao⁽²⁹⁷⁾, durante la década de los 90, encontraron que la presencia de desaturación con el ejercicio discriminaba mejor que la espirometría a aquellos pacientes con riesgo incrementado de sufrir insuficiencia respiratoria, necesidad de cuidados intensivos, prolongación de la estancia hospitalaria y requerimientos de O₂ domiciliario durante el postoperatorio. Kearney *et al*⁽²³⁸⁾ no encontraron que la desaturación predijera las complicaciones, aunque sí el FEV₁ppo.

En un trabajo minucioso presentado en el año 2000, Cordovilla⁽²⁹⁹⁾, observó una relación significativa entre la desaturación en sangre periférica medida mediante pulsioxímetro durante el esfuerzo máximo realizado durante pruebas de esfuerzo, con la concurrencia de complicaciones en el postoperatorio de resección pulmonar, independientemente del tipo de resección realizada. Sin embargo, Varela y colaboradores⁽³⁰⁰⁾, en un trabajo publicado en 2001, encontraron que la desaturación durante un test de ejercicio incremental con cicloergómetro por debajo del 90%, no era un predictor significativo de complicaciones cardiopulmonares durante el postoperatorio en pacientes sometidos a resección pulmonar mayor.

El grupo de trabajo de Turner⁽²³⁹⁾, en un estudio publicado en el año 2004, identificó que el test de 6WMT resultaba más eficaz para identificar a pacientes que desaturaban con el ejercicio que los que habían realizado test de esfuerzo en laboratorio. El valor de esta observación es cuestionable. Otro trabajo publicado, en el mismo año, por Win *et al*⁽²⁹²⁾ encontraron tasas similares de complicaciones postoperatorias a las aportadas por Turner y colaboradores⁽²³⁹⁾, en pacientes con desaturaciones durante el ejercicio superiores al 4%.

Valores de desaturación superiores al 4% durante el ejercicio, respecto a los valores basales se ha asociado en multitud de estudios^(53, 241, 287, 298) con un aumento de las complicaciones postoperatorias tras resección pulmonar.

En el año 2008, Brunelli *et al*⁽³⁰¹⁾ determinaron que aquellos pacientes que sufrían desaturaciones superiores al 4%, respecto a sus valores de reposo, durante un

test de esfuerzo en escaleras, presentaban un aumento significativo de complicaciones postoperatorias.

Aunque la oximetría durante el ejercicio se ha propuesto como una herramienta útil en la evaluación funcional preoperatoria de los candidatos a resección pulmonar^(26, 27), su papel, en la estratificación del riesgo, no ha sido todavía concretado en cuanto definición y asociación con la aparición de complicaciones después de la resección^(297, 298, 300).

5.- ESTIMACIÓN DE LA FUNCIÓN PULMONAR POSTOPERATORIA

En general, se admite que un paciente puede someterse a una neumonectomía segura, si presenta un $FEV_1 > 2$ l o $FEV_1 > 80\%$ del valor predicho, siempre y cuando no presente disnea de esfuerzo o EPI. Del mismo modo, una lobectomía se podría realizar, con similares garantías, cuando la FEV_1 supera el 1,5 l en ausencia de disnea de esfuerzo o EPI. En estos casos no parece necesario realizar más pruebas en cuanto a la valoración de riesgos^(26, 27).

Hasta hace poco, y según el algoritmo a seguir para la predicción de riesgos⁽⁵³⁾, en pacientes con un FEV_1 y/o DLCO predicho $< 80\%$ se debía calcular a continuación, qué función pulmonar quedaría tras la resección pulmonar prevista. Esta determinación se sigue realizando actualmente mediante el cálculo de FEV_{1ppo} y del $DLCOppo$. Sin embargo, según las evidencias publicadas en las últimas guías de valoración de riesgos^(26, 27), deben emplearse en un tercer escalón, tras la realización de los test de ejercicio.

En los algoritmos más empleados, hasta ahora, en la evaluación preoperatoria de pacientes candidatos a resección pulmonar^(26, 53), el FEV_{1ppo} era determinante para indicar la necesidad de realizar más evaluaciones o incluso para excluir al paciente aspirante a cirugía.

Entre los años 1989 y 1995 se publicaron multitud de estudios en los que valores de $FEV_{1ppo} < 40\%$ se asociaban con aumento del riesgo postoperatorio tras resección pulmonar^(241, 267, 279, 287, 302). En dichas publicaciones asociaron cifras de $FEV_{1ppo} < 40\%$ con índices de mortalidad postoperatoria comprendidos entre el 16 y el 50%. En todos estos casos el número de pacientes por estudio fue muy escaso. Por las mismas fechas,

otros autores^(2, 296, 303), publicaron series de pacientes, igual de limitadas, con diferentes resultados. Becaria y colaboradores⁽³⁰³⁾, presentaron una serie de 7 pacientes con FEV₁ppo <40% para resección pulmonar, en la que no se produjo muerte alguna, pero sí un postoperatorio tórpido en 2 de ellos. Nakahara *et al*^(304, 305), entre 1985 y 1988, publicaron dos estudios en pacientes con FEV₁ppo <30%, en los que encontraron mortalidades del 60% tras resección pulmonar.

En 1994, Kearney y colaboradores⁽²³⁸⁾, en una larga serie de pacientes intervenidos por CP, encontraron que la FEV₁ppo representaba el mejor predictor de complicaciones posquirúrgicas, una vez eliminado otros factores de riesgo mediante análisis multivariante.

En el año 2002, Brunelli *et al*⁽³⁰⁶⁾, informan que el FEV₁ppo no parece ser un factor de predicción de complicaciones relevante, en pacientes con una FEV₁ >70%. En este estudio, pacientes con una FEV₁ppo <40%, mostraron un índice de mortalidad del 4,8%. La explicación de tan buenos resultados, en cuanto a cifras de mortalidad, en estos pacientes con tan baja reserva funcional estimada postoperatoria, según los autores, parece deberse al “efecto de reducción de volumen pulmonar”. Son muchos los estudios⁽³⁰⁷⁻³¹⁴⁾ que han demostrado una escasa pérdida, o incluso un incremento, en la función pulmonar de pacientes con EPOC moderado y severo tras lobectomía por CP. Este hecho y, teniendo en cuenta los avances en cuanto a la mejor atención integral de los pacientes con CP y la mejora de las técnicas quirúrgicas, hacen que Brunelli y colaboradores⁽²⁷⁾ propongan, en el año 2009, que el límite de reseabilidad pulmonar se reduzca a un FEV₁ppo <30%, cuestionando los tradicionales criterios de operabilidad basados en parámetros pulmonares.

Por otro lado, debemos plantearnos la exactitud de la estimación del FEV₁ppo con el que se valoran riesgos. Multitud de estudios avalan la validez del FEV₁ppo en la predicción del valor residual de FEV₁ a los 3-6 meses^(147, 315-320). En el año 2006, Varela y colaboradores⁽³²¹⁾, se dieron cuenta de que el FEV₁ppo estimado, sobrevaloraba el FEV₁ real del postoperatorio inmediato. Este hecho era especialmente relevante, ya que la mayoría de las complicaciones suceden en este momento. Los autores, demostraron que durante el primer día postoperatorio tras lobectomía, la FEV₁ real era un 30% menor que el valor predicho. De este modo, concluyeron que la determinación del FEV₁ real resultaría mejor predictor de complicaciones que el hasta ahora empleado

FEV₁ppo⁽³²²⁾. Este grupo de trabajo publicó un modelo de predicción del FEV₁ real en el primer día del postoperatorio tras lobectomía, en el que aparecieron como factores determinantes variables como la edad, el FEV₁, la presencia de analgesia epidural y el número de segmentos no obstruidos y resecaos. El modelo de predicción resultó viable, ya que no presentó diferencias entre el valor predicho de FEV₁ real y el medido en el primer día del postoperatorio⁽³²³⁾.

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

A lo largo de los años, se han empleado distintas técnicas para intentar conocer con antelación cual sería la función pulmonar real que quedaría tras realizar una resección pulmonar. Los métodos empleados con este fin son la gammagrafía de ventilación^(241, 243, 317, 324, 325), gammagrafía de perfusión^(241, 243, 267, 287, 317, 324-326), cuantificación de la función pulmonar mediante técnicas de imagen^(327, 328) y la estimación de la resección anatómica basada en el conteo de los segmentos pulmonares que van a ser resecaos^(287, 329). Parece ser que todas estas técnicas proporcionan estimaciones comparables de la función pulmonar residual postresección. Esto podría explicar por que la mayoría de los investigadores calculan el FEV₁ppo por conteo de segmentos a resecaos en lugar de emplear técnicas de más difícil interpretación como la gammagrafía de ventilación/perfusión^(324, 329-332).

El empleo de las técnicas de imagen como método de predicción de función pulmonar residual postoperatoria tiene la ventaja de que, al emplearse de forma rutinaria para estadificar el tumor, evitaría la necesidad de realizar más pruebas (gammagrafía de perfusión), permitiendo calcular la cantidad de tejido pulmonar viable que va a ser resecao y la previsible función pulmonar postoperatoria^(328, 333). Ueda y colaboradores⁽³³⁴⁾, describieron que la cuantificación de función pulmonar mediante técnicas de imagen podría ser más sensible en la detección de enfermedades pulmonares que afectaban a la difusión, como el enfisema y las enfermedades pulmonares intersticiales, que la combinación de los valores de FEV₁ y DLCO.

La gammagrafía de perfusión con radionucleótidos es preferible para la estimación de la FEV₁ppo y DLCOppo en neumonectomías porque la predicción de estos valores mediante conteo anatómico de segmentos resecables, infravalora la FEV₁ real postoperatoria⁽³³⁵⁾. Sin embargo, la estimación de la función pulmonar residual tras lobectomía, resulta muy fiable mediante el método anatómico de conteo de segmentos pulmonares a reseca^(53, 336).

A continuación presentamos las ecuaciones empleadas para calcular los valores predichos postoperatorios de FEV₁, DLCO y VO₂pico^(219, 333), en las que T es el número total de segmentos pulmonares funcionales antes de la resección, R es el número de segmentos funcionales después de la resección; A es el número de segmentos no obstruidos que van a ser resecaos, y B es el número total de segmentos sin obstrucción.

$T = 19$ - número de segmentos obstruidos (estimados por técnicas de imagen y/o broncoscopia)

$R = T$ - el número de segmentos funcionales que van a ser resecaos

En líneas generales, se harían los siguientes cálculos para la determinación de FEV₁ppo, DLCOppo y VO₂picoppo:

$$\text{Valores ppo} = (\text{valores preoperatorios} / T) \cdot R$$

O dicho de otra forma, para cada una de las variables a determinar antes de neumonectomía (empleando gammagrafía de perfusión):

FEV₁ppo: FEV₁ preoperatoria · (1 - fracción de perfusión correspondiente a los segmentos a reseca)

DLCOppo: DLCO preoperatoria · (1 - fracción de perfusión correspondiente a los segmentos a reseca)

VO₂picoppo: VO₂pico preoperatoria · (1 - fracción de perfusión correspondiente a los segmentos a reseca)

En el caso de querer predecir valores residuales pulmonares, previamente a la realización de lobectomía, empleando conteo de segmentos por técnicas de imagen, los cálculos a realizar serían los siguientes:

$$FEV_{1ppo}: FEV_1 \text{ preoperatoria} \cdot (1 - A/B)$$

$$DLCO_{ppo}: DLCO \text{ preoperatoria} \cdot (1 - A/B)$$

$$VO_{2picoppo}: VO_{2pico} \text{ preoperatorio} \cdot (1 - A/B)$$

4.- Índices de integración multifactorial

En la valoración de riesgos de pacientes candidato a resección pulmonar, algunos investigadores han propuesto la asociación de varios parámetros de valoración funcional, que suelen utilizarse de forma aislada, con la intención crear un índice, escala o parámetro único que evalúe el riesgo de sufrir complicaciones en el postoperatorio.

El primero en utilizar un índice compuesto por más de una variable respiratoria clásica fue Pierce⁽²⁸⁷⁾. En el año 1994, defendió el uso del producto predictivo postoperatorio (PPP), un nuevo concepto que incorporaba valores de ventilación, intercambio de gases, perfusión pulmonar y la parte de pulmón que iba a ser resecada en un solo índice. El PPP es el producto algebraico del porcentaje del FEV_{1ppo} y el porcentaje de la $DLCO_{ppo}$. Pierce demostró que el PPP era el mejor predictor de muerte postoperatoria en los dos primeros meses tras la intervención.

Hay algunos autores que utilizan también índices integrados por parámetros multifactoriales basados en información clínica como el índice multifactorial de riesgo cardiopulmonar o “*cardiopulmonary risk index*” (CPRI) descrito por Epstein et al⁽³³⁷⁾ o el descrito por Arslan y colaboradores⁽³³⁸⁾. En el estudio de Epstein et al⁽³³⁷⁾, realizado sobre 42 pacientes, encontraron una fuerte asociación entre el índice descrito y las complicaciones postoperatorias en las resecciones pulmonares. Epstein observó que el CPRI resultaba mejor predictor de complicaciones que el VO_{2max} durante una cicloergometría limitada por síntomas. Posteriormente, el mismo autor en otro estudio⁽²⁸³⁾ confirmó nuevamente el valor del CPRI como predictor de complicaciones postoperatorias y encontró también que la incapacidad para realizar ejercicio con la bicicleta ergométrica predecía de forma independiente el desarrollo de complicaciones postoperatorias. El CPRI es una forma muy simple de obtener información de los factores de riesgo cardiopulmonares; sin embargo, la parte pulmonar de este índice puede ser criticada porque hay 2 factores observador-dependientes (fumar 8 semanas antes de la cirugía, tos productiva y sibilancias 5 días antes de la cirugía) y, el cociente

$FEV_1 / CVF < 70\%$ no se acepta generalmente como parámetro de riesgo operatorio. Así pues, este cociente necesita nuevas evaluaciones prospectivas, por lo que a un paciente no se le puede denegar la cirugía basándose solamente en este índice.

A finales de los 90, aparecieron 2 nuevas publicaciones en un intento más de mejorar la predicción de las complicaciones postoperatorias tras la resección pulmonar, Melendez y Barrera⁽³³⁹⁾ diseñaron otro índice predictivo postoperatorio denominado cociente predictivo de complicaciones postoperatorias (PRQ). Utilizaron un método estadístico de regresión para desarrollar un cociente de predicción de complicaciones respiratorias, basado en los porcentajes de FEV_{1ppo} , $DLCOPpo$ y oxigenación. La puntuación del cociente también fue eficaz en la identificación de pacientes que presentaban mayor riesgo de complicaciones perioperatorias. Brunelli *et al*⁽³⁴⁰⁾ adaptaron los métodos de valoración de riesgos quirúrgicos a la evaluación de las complicaciones tras resección pulmonar. En la conclusión, sugirieron que esta baremación podía ser útil para comparar las tasas de complicaciones entre centros.

Más recientemente, el grupo de Ferguson⁽³⁴¹⁾ desarrolló un método multivariable sencillo, basado en la FEV_1 , $DLCO$ y edad del paciente. Los resultados de su aplicación obtenían predicciones de riesgo comparables con otros métodos de puntuación descritos con anterioridad⁽³³⁷⁾ y resultaba de más fácil manejo.

Birim *et al*⁽³⁴²⁾, en el año 2005, encontró que los pacientes con mayores índices de comorbilidad identificados por el índice de comorbilidad de Charlson, tenían también más probabilidad de tener complicaciones mayores tras una resección pulmonar.

Las guías actuales de valoración de riesgos^(26, 27) no contemplan el uso de sistemas de puntuación para la evaluación individual de los pacientes para la resección pulmonar. Sin embargo, estas herramientas se deberían tener en cuenta ser como instrumentos útiles para la evaluación comparativa y la estratificación del riesgo entre grupos de candidatos para la cirugía.

1.5.- ALGORITMO ACTUAL PARA LA TOMA DE DECISIONES EN CUANTO A LA OPERABILIDAD EN PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN

Teniendo en cuenta el interés suscitado respecto a la valoración de riesgos en el paciente candidato a resección pulmonar durante los últimos años, el gran número de publicaciones en este campo y la mejora en el diseño de los estudios realizados, se han producido cambios importantes en las guías de actuación de valoración preoperatoria en el paciente con CP.

Para actualizar las recomendaciones anteriores en la evaluación preoperatoria de pacientes con CP se han modificado las pautas de actuación, respecto a las guías anteriores⁽⁵³⁻⁵⁵⁾, con la intención de optimizar los recursos en la detección de pacientes susceptibles de sufrir complicaciones perioperatorias a la vez que se intenta maximizar el número de pacientes a los que se les pueda ofrecer una alternativa curativa del CP.

Los cambios más relevantes se han producido en el interés creciente que han suscitado las pruebas de ejercicio, tanto de laboratorio como de campo, en su fiabilidad como marcadores de pacientes con riesgo incrementado. Los resultados obtenidos en estudios referidos a la asociación entre VO_2 y morbilidad perioperatoria en el paciente con EPOC y CP, han hecho necesaria modificaciones importantes en los algoritmos empleados hasta ahora.

Varios grupos de trabajo, expertos en la evaluación funcional de pacientes con CP, han elaborado 2 modelos de guías adaptadas a la necesidad actual que requiere un nuevo enfoque del paciente de alto riesgo en cirugía torácica. Entre estos grupos de trabajo se encuentran la ERS en colaboración con la ESTS⁽²⁷⁾ y el ACCP⁽²⁶⁾.

Existen discordancias entre ambos grupos de trabajo en cuanto al orden en el que se deben prescribir las distintas pruebas de valoración funcional en el paciente candidato a resección pulmonar. Sin embargo, los puntos de corte de las distintas variables a determinar en el algoritmo de toma de decisiones sobre operabilidad, son muy similares. En resumen, las variables que se manejan en cuanto a decidir si un paciente tolerará con un riesgo aceptable la intervención o no son el porcentaje de FEV_1 y DLCO predicho preoperatorio, valores calculados en porcentaje de función residual tras resección

deseada (FEV_{1ppo} y $DLCOPpo$) y valores de VO_{2pico} obtenidos a partir de pruebas de ejercicio.

1.5.1- Algoritmos de estimación prequirúrgica de reserva cardiopulmonar

Según las actuales guías Europeas⁽²⁷⁾, la valoración preoperatoria de cualquier paciente candidato a resección pulmonar comienza con la determinación de FEV_1 y $DLCO$. Para que resulten fiables los valores de espirometría y $DLCO$, deben realizarse según protocolos establecidos por la ERS/ATS a partir de publicaciones del año 2005. La FEV_1 debe realizarse según las guías clínicas en estandarización de la espirometría⁽³⁴³⁾ y las medidas de $DLCO$ deben realizarse de acuerdo a protocolos de estandarización de determinaciones en difusión⁽³⁴⁴⁾.

Valores de FEV_1 y $DLCO >80\%$ del predicho señalan a los pacientes que no precisan la realización de más pruebas en cuanto a valoración de riesgos. En estos pacientes se podría realizar directamente resección pulmonar segura, siempre y cuando se descarte concurrencia de patología cardiológica inestable, mediante estudio preoperatorio habitual (historia clínica, exploración física, electrocardiograma...etc) y/o limitación para subir 2 tramos de escaleras. Aquellos pacientes que no cumplan estos criterios entrarían en el algoritmo de valoración en pacientes de alto riesgo (ver *figura 15*).

Para los autores Europeos resulta indispensable la medición de la $DLCO$ en todos los pacientes candidatos a resección pulmonar. Sin embargo, en las guías Americanas, a pesar de exigir el mismo punto de corte para la FEV_1 a la hora de distinguir pacientes con bajo o alto riesgo de sufrir complicaciones postoperatorias, sólo indican la necesidad de realizar pruebas de $DLCO$ en aquellos pacientes con disnea y/o EPI. La indicación protocolizada de la $DLCO$, en las pruebas de cribaje de pacientes de alto riesgo, es una de las principales diferencias entre los grupos de trabajo Americanos⁽²⁶⁾ y Europeos⁽²⁷⁾.

Otra de las grandes diferencias entre las guías de actuación consiste en el orden en el que se prescriben las pruebas que ocupan el 2º escalón en la toma de decisiones sobre operabilidad y riesgos. Mientras en las guías Americanas siguen confiando en la tradicional determinación de los valores porcentuales estimados de FEV_{1ppo} y

DLCOppo, los protocolos Europeos han modificado sus pautas de actuación, apostando por una valoración de la reserva funcional mucho más integral.

En la actualidad, la importancia de los test de ejercicio y su papel como predictores de complicaciones postoperatorias en candidatos a resección de pulmón es incuestionable. De manera que han sustituido las tradicionales FEV₁ppo y DLCOppo por pruebas de esfuerzo (laboratorio y/o campo) con la intención de precisar con mayor exactitud la potencia de recuperación del paciente tras la resección pulmonar en base a valores VO₂pico.

En un tercer escalón de toma de decisiones los protocolos Europeo mantienen su confianza en los valores porcentuales de FEV₁ppo y DLCOppo, pero sólo sería necesario realizarlos en pacientes con una reserva funcional limitada. El punto de corte que contraindicaría resecciones pulmonares mayores (lobectomía y neumonectomía) se ha establecido en pacientes con VO₂pico <10 ml/kg/min o valores porcentuales de VO₂pico <35% sobre su teórico. Este punto de corte también se reconoce en las guías Americanas como de altísimo riesgo de sufrir complicaciones posquirúrgicas, por lo que no se aconseja la resección pulmonar mayor.

En aquellos casos en los que los valores de VO₂pico superen los 20 ml/kg/min o presenten valores porcentuales de VO₂pico >75% sobre su teórico, se pueden realizar resecciones mayores. Este punto de corte está reconocido como seguro en ambos grupos de trabajo. Las guías Americanas rebajan el corte de seguridad de VO₂pico hasta 15 ml/kg/min siempre y cuando se hayan estimado previamente los valores porcentuales de FEV₁ppo y DLCOppo y se encuentren por encima del 30% del teórico. En caso de que los porcentajes de FEV₁ppo y/o DLCOppo fueran <30% del teórico se considera innecesario realizar los test de esfuerzo por el altísimo riesgo de complicaciones. Del mismo modo si los porcentajes de FEV₁ppo y/o DLCOppo fueran >40% del teórico se considera innecesario realizar los test de esfuerzo para resecciones pulmonares mayores, al considerar este punto de corte como seguro.

Ahora bien, los pacientes con valores de VO₂pico entre 10-20 ml/kg/min o entre 35 y 75% sobre su teórico, según las guías Europeas requieren de estimación de los porcentajes de FEV₁ppo y/o DLCOppo. Si ambos son >30% se puede indicar la cirugía. En caso contrario en el uno de ellos o ambos sea <30% se requiere la estimación del

valor porcentual de $VO_{2\text{pico}}\text{ppo}$. Este sería el último escalón en la toma de decisiones sobre valoración del riesgo, en pacientes con reservas funcionales disminuidas, según los protocolos de actuación Europeos. En los casos en los que el valor porcentual de $VO_{2\text{pico}}\text{ppo}$ fuera $<35\%$ o el valor estimado de $VO_{2\text{pico}}\text{ppo}$ <10 ml/kg/min no se recomiendan resecciones pulmonares mayores. Caso contrario, se podría realizar la resección.

La complejidad del protocolo de actuación de las guías Europeas, comparada con las Americanas, tiene como fin poder ofertar una alternativa de curación al mayor número de pacientes con CP.

Tanto en las guías del ACCP⁽²⁶⁾ como en las de ERS/ESTS⁽²⁷⁾, se permite el empleo de test de ejercicio de campo como alternativa a las pruebas de ejercicio en laboratorio para estimar el VO_2 en aquellos centros en los que no se disponga de laboratorio de función pulmonar.

Según la guía de la ACCP⁽²⁶⁾, la incapacidad para subir 25 escalones en 2 test de escalada o menos de un tramo de escalera, se asocia con un riesgo muy elevado de complicaciones y muerte postoperatoria. En estos casos, se desaconseja la intervención y, en todo caso, se podrían considerar resecciones conservadoras sin capacidad curativa.

La ERS/ESTS⁽²⁷⁾, ante la falta de medios técnicos para la estimación del $VO_{2\text{pico}}$ en un laboratorio de función pulmonar y/o evitar la sobrecarga económica que supone la realización de esta prueba a un gran número de pacientes, ofrece como alternativa la prueba de escalada estandarizada y limitada por la presencia de síntomas. Consideran que esta prueba de campo debe utilizarse como primera prueba de cribado funcional con el fin de seleccionar a aquellos pacientes que pueden someterse con seguridad a la operación, determinado por un ascenso mayor de 22 metros, como valor de corte, y los que necesitan realizar pruebas de ejercicio de laboratorio funcional.

Para facilitar el entendimiento de las guías de valoración de riesgos en el paciente candidato a resección pulmonar se presentan los algoritmos de la ACCP⁽²⁶⁾ (*figura 14*) y de la ERS/ESTS⁽²⁷⁾ (*figura 15*).

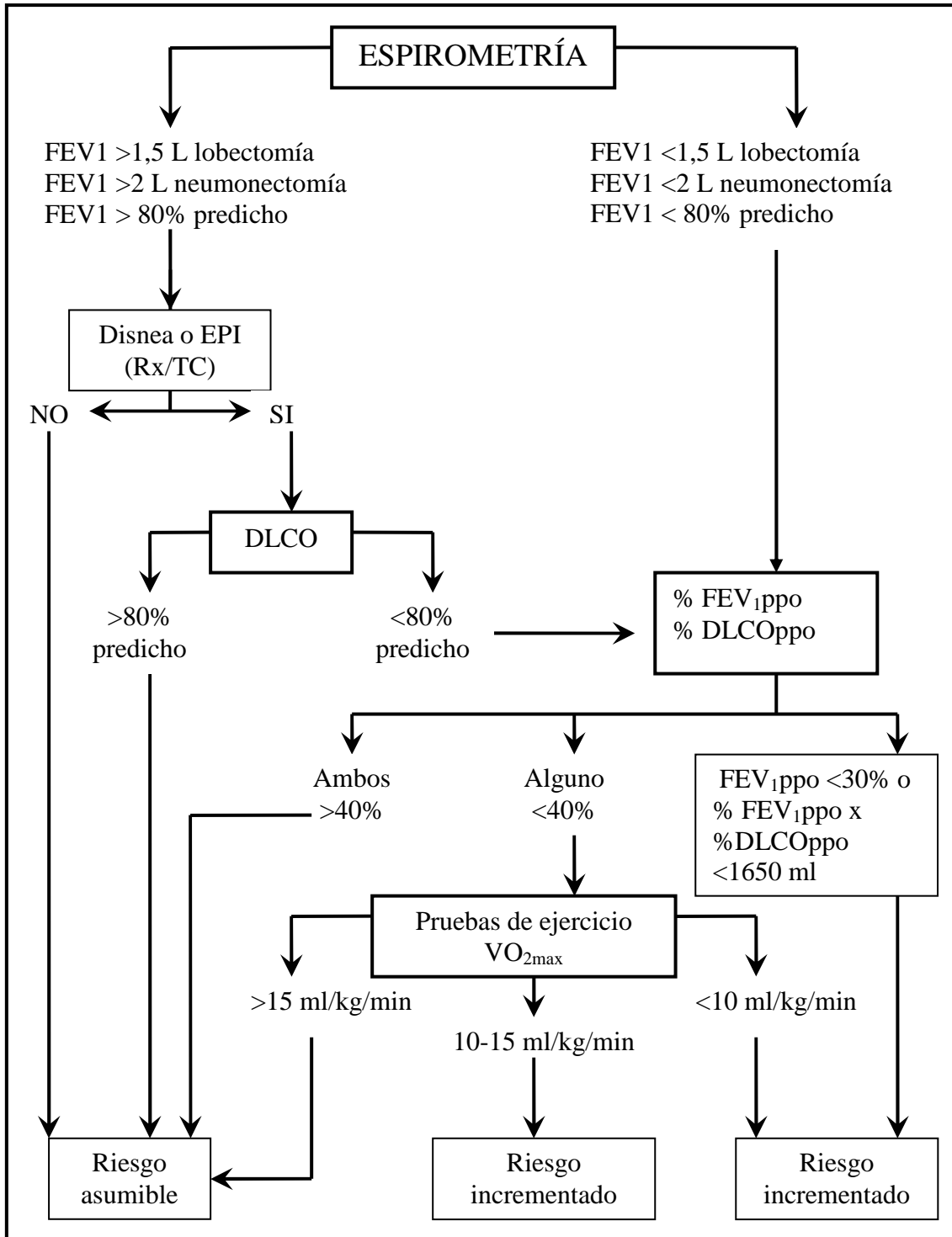


Figura 14: Algoritmo de valoración de riesgos de la ACCP⁽²⁶⁾.

La estimación del $VO_{2\text{pico}}\text{ppo}$, ya sea en valor absoluto o porcentual sobre el teórico, es una variable que no aparece en las guías de actuación de valoración de riesgos Americanas. Otros parámetros estudiados como la PO_2 , PCO_2 , índices multidimensionales...etc, no tienen relevancia en la toma de decisiones sobre operabilidad según los protocolos de valoración de riesgos actuales.

La mayor complejidad de las guías Europeas⁽²⁷⁾ comparadas con las Americanas⁽²⁶⁾, tiene como fin poder ofrecer una alternativa de curación a un mayor número de pacientes con CP.

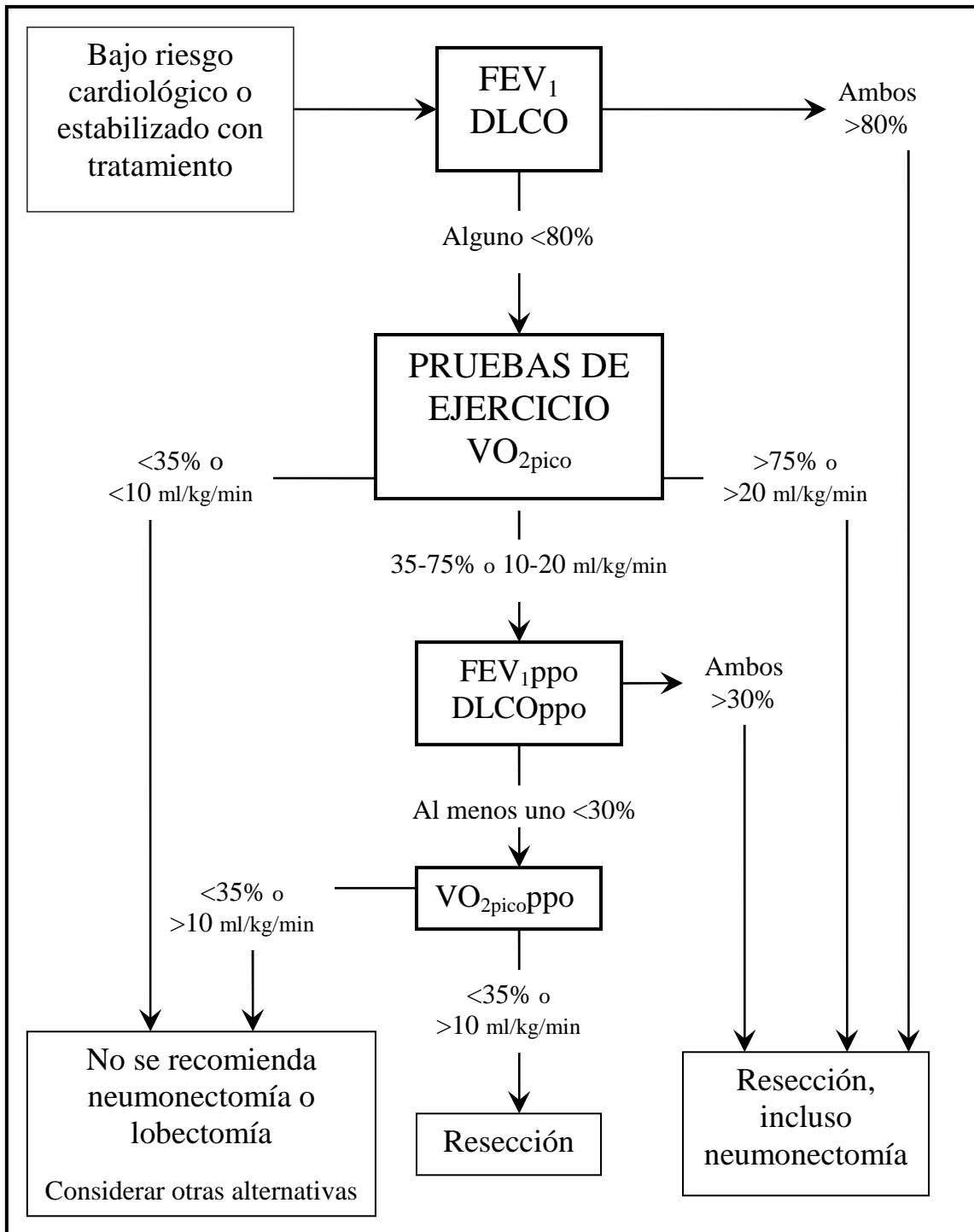


Figura 15: Algoritmo de valoración de riesgos de la ERS/ESTS⁽²⁶⁾.

HIPÓTESIS DE TRABAJO

1.- HIPÓTESIS DE TRABAJO

Nuestra hipótesis de trabajo, basada en los estudios presentados en la introducción, es que la distancia recorrida en una prueba de ejercicio sencilla tipo incremental, predice la aparición de complicaciones cardiorrespiratorias tras resecciones pulmonares mayores por CP con la misma seguridad que las pruebas de función respiratorias realizadas en el laboratorio, consideradas el “*gold standard*” en la predicción de complicaciones cardiorrespiratorias tras resecciones pulmonares regladas.

OBJETIVOS

3.1.- OBJETIVO PRINCIPAL

- Valorar la utilidad de una prueba de ejercicio sencilla de tipo incremental como predictor de morbilidad postoperatoria en pacientes sometidos a resección pulmonar mayor por CP.

3.2.- OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Describir las complicaciones cardiorrespiratorias y su tasa en pacientes sometidos a resección pulmonar mayor por CP en nuestro medio.

- Identificar las variables preoperatorias que se relacionan individualmente con la aparición de complicaciones cardiorrespiratorias.

- Construir un modelo de regresión logística con las variables identificadas.

MÉTODO DE TRABAJO

4.1.- POBLACIÓN ESTUDIADA

Se han incluido para estudio de forma prospectiva todos los pacientes consecutivos intervenidos de forma programada en el Servicio de Cirugía Torácica del Hospital Universitario de Salamanca, para la realización de una resección pulmonar tipo lobectomía, bilobectomía o neumonectomía, durante el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2008 y el 30 de diciembre de 2009.

Todos los pacientes se seleccionaron según criterios de operabilidad y reseabilidad recogidos en la guía de protocolos del Servicio de Cirugía Torácica del Hospital Universitario de Salamanca. Dichos criterios están basados en las recomendaciones de la ESTS⁽³⁴⁵⁾.

4.1.1.- Criterios de inoperabilidad

Durante todo el periodo de tiempo que abarca el estudio se han mantenido criterios uniformes de operabilidad. No se ha considerado indicada la cirugía en los casos siguientes:

- 1.- Mal estado general, representado por un índice de Karnofski inferior a 50%.
- 2.- Presencia alguna enfermedad sistémica de peor pronóstico que aquella por la que iba a ser intervenido el paciente.
- 3.- IAM o angina inestable.
- 4.- Prueba de esfuerzo cardiológica clínica o eléctricamente positiva. (En este caso se aconsejaba la coronariografía y tratamiento por angioplastia o *by-pass* previo a la resección pulmonar).
- 5.- Insuficiencia respiratoria no controlable con oxigenoterapia.
- 6.- FEV₁ y DLCO estimados postoperatorios (según el número de segmentos no obstruidos que iban a ser resecados) inferiores al 30% del valor teórico del paciente. En los pacientes con valores inferiores al 30% se indicó la realización de una prueba de VO_{2max} y el paciente fue operado si el valor de la prueba era superior a 15 ml/kg/min.

4.1.3.- 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.

4.1.4.- Cuidados postoperatorios

Además de las medidas generales, todos los pacientes recibieron los siguientes cuidados postoperatorios:

1.- Continuación del programa de fisioterapia.

2.- Prevención y tratamiento de la retención de secreciones mediante:

- Correcta hidratación
- Humidificación de la vía aérea
- Tratamiento broncodilatador si era necesario
- Broncofibroscopia tan pronto se diagnosticó la presencia de atelectasia.

3.- Se colocó una cánula de minitraqueotomía tipo Mini-Trach[®] 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: En todos los pacientes se realizó control del dolor mediante analgesia regional, procediéndose a la colocación de un catéter (epidural torácico o paravertebral) antes de la inducción anestésica, que 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 µg/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.

4.1.4.- Fuentes de información

Toda la información acerca de las variables seleccionadas para el estudio se ha extraído de una base de datos en la que se recogen, de forma prospectiva y se registran en tiempo real, las variables demográficas y clínicas de cada paciente, además de los diagnósticos, procedimientos quirúrgicos realizados y complicaciones postoperatorias acontecidas, codificados según la Clasificación Internacional de Enfermedades de la OMS, 9ª edición clínica modificada (CIE-9). Dicha base de datos se encuentra vinculada al archivo informatizado en Word de los informes de alta hospitalaria.

4.1.5.- Control de calidad de la información introducida

La información registrada para cada paciente intervenido fue revisada por un miembro del Servicio, antes de aceptar los datos como definitivos para la base de datos. Una vez extraídos los datos necesarios para este trabajo, se procedió a depurar y revisar los valores anormales, si era preciso acudiendo a la historia clínica centralizada de cada paciente. Finalmente, se revisaron nuevamente todos los datos por dos personas más para disminuir al máximo la posibilidad de error en la tabulación.

4.2.- VARIABLES ANALIZADAS

4.2.1.- Variable dependiente

La variable dependiente fue la ocurrencia de cualquier complicación cardiorrespiratoria postoperatoria definida de forma prospectiva, como cualquiera de los siguientes sucesos:

- 1.- Atelectasia pulmonar: definida como colapso pulmonar que precisara de la realización de una broncoscopia para su resolución.
- 2.- Neumonía: presencia en la radiografía de tórax de un infiltrado pulmonar de reciente aparición, junto a la evidencia clínica de que el infiltrado fuese origen de infección (fiebre, esputo purulento o leucocitosis)⁽³⁴⁶⁾.

- 3.- Distrés respiratorio: definido como insuficiencia respiratoria de comienzo agudo, cociente $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ menor de 200 mmHg, infiltrados bilaterales en la radiografía de tórax y PCP <18 mmHg o presión en la aurícula izquierda normal o baja, basada en datos clínicos o radiológicos⁽³⁴⁷⁾.
- 4.- EAP: edema producido por aumento de la PCP o edema cardiogénico, clínica y radiográficamente compatibles⁽³⁴⁸⁾.
- 5.- Edema postneumonectomía: caracterizado por la presencia de disnea severa, hipoxemia e infiltrados radiológicos en el pulmón contralateral que sugieran edema pulmonar intersticial, sin los criterios anteriores.
- 6.- Tromboembolismo pulmonar clínicamente compatible con gammagrafía de ventilación/perfusión de alta probabilidad⁽³⁴⁹⁾.
- 7.- Insuficiencia respiratoria definida como la necesidad de oxigenoterapia domiciliaria por presentar una PaO_2 inferior a 55-60 mmHg en el momento del alta hospitalaria.
- 8.- Arritmias: Trastornos del ritmo cardíaco que concurren después de la intervención y hasta el momento del alta hospitalaria.
- 9.- ICC: cuando exista una descompensación de origen cardiológico que imposibilite el suministro de sangre suficiente como para cubrir los requerimientos metabólicos de los tejidos. Precizando para su diagnóstico clínica y radiología compatibles⁽³⁵⁰⁾.
- 10.- Parada cardíaca.
- 11.- Parada respiratoria.
- 12.- Ventilación mecánica postoperatoria durante más de 72 horas.

El plazo para considerar una complicación como postoperatoria se estableció hasta el momento del alta hospitalaria del paciente.

4.2.2.- Variables independientes

- 1.- 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.

2.- IMC. Se ha calculado dividiendo el peso, en kilogramos, por el cuadrado de la talla en metros. Los datos de peso y talla corresponden a los valores que presentaba el paciente al ser ingresado para la cirugía.

3.- FEV₁ppo. El valor incluido en el estudio se calculó después de la intervención quirúrgica y corresponde, por lo tanto a la intervención efectuada. El valor se ha calculado, según la fórmula de Kearney *et al*⁽²³⁸⁾ en la que se tienen en cuenta los segmentos pulmonares extirpados y los que se encontraban obstruidos antes de la intervención. En todos los casos se ha realizado una broncoscopia previa a la toracotomía, por lo que el número de segmentos obstruidos corresponde al valor real en el momento de la intervención. La fórmula para el cálculo del FEV₁ppo es la siguiente:

$$\text{FEV}_{1\text{ppo}} = \text{FEV}_1 \cdot [1 - 0,0526 \cdot (\text{segmentos resecados} - \text{obstruidos})]$$

Posteriormente, el valor absoluto del FEV₁ppo se ha convertido en el porcentaje del teórico para cada paciente en función de la edad, sexo y altura, utilizando la fórmula recomendada por la ERS.

Para pacientes de sexo masculino:

$$\text{FEV}_1 = [(4,30 \cdot \text{altura}) - (0,029 \cdot \text{edad})] - 2,49$$

Para pacientes de sexo femenino:

$$\text{FEV}_1 = [(3,95 \cdot \text{altura}) - (0,025 \cdot \text{edad})] - 2,60$$

4.- DLCO estimado postoperatorio (DLCOppo). Al igual que el FEV₁ppo, el valor se registró inmediatamente después de la intervención quirúrgica y corresponde, por lo tanto a la intervención efectuada. El valor se ha calculado, según la fórmula de Kearney *et al*⁽²³⁸⁾ en la que se tienen en cuenta los segmentos pulmonares extirpados y los que se encontraban obstruidos antes de la intervención. En todos los casos se ha realizado una broncoscopia previa a la toracotomía, por lo que el número de segmentos obstruidos corresponde al valor real en el momento de la intervención. La fórmula para el cálculo del DLCOppo es la siguiente:

$$\text{DLCOppo} = \text{DLCO} \cdot [1 - 0,0526 \cdot (\text{segmentos resecados} - \text{obstruidos})]$$

Posteriormente, el valor absoluto del DLCO_{ppo} se ha convertido en el porcentaje del teórico para cada paciente, en función de la edad, sexo y altura, utilizando la fórmula recomendada por la ERS.

Para pacientes de sexo masculino:

$$\text{Hombres DLCO} = [(11,11 \cdot \text{altura}) - (0,066 \cdot \text{edad})] - 6,03$$

Para pacientes de sexo femenino:

$$\text{Mujeres DLCO} = [(8,18 \cdot \text{altura}) - (0,049 \cdot \text{edad})] - 2,74$$

5.- Distancia recorrida en metros, al finalizar la prueba de ejercicio. Se realizó una prueba en bicicleta ergométrica magnética tipo Cayete Ergociser EC-3200, con un protocolo de esfuerzo incremental, comenzando sin ninguna carga e incrementando 30 vatios cada 3 minutos. Los pacientes debían mantener una cadencia de pedaleo no inferior a 60 respiraciones por minuto sin establecerse un límite superior. El tiempo total de duración del ejercicio fue de 12 minutos o hasta presentar alguno de los siguientes signos o síntomas, indicadores de suspensión de la prueba.

- Indicadores absolutos para suspender la prueba:

- Caída de tensión arterial sistólica a pesar de un aumento de la carga de trabajo (por debajo de la basal de forma persistente)
- Angina progresiva
- Síntomas del sistema nervioso central: ataxia, mareo o síncope
- Signos de hipoperfusión: cianosis, palidez, etc...
- Arritmias severas: arritmias ventriculares de alto grado como complejos polimórficos, en salvas o carreras
- Dificultades técnicas en la monitorización electrocardiográfica o de Part
- Petición del paciente

- Indicadores relativos para suspender la prueba:

- Cambios del complejo QRS, como bloqueo de la rama izquierda, bloqueo aurículoventricular de 2º y 3º grado, o del segmento ST, como supradesnivelación del ST mayor de 2 mm en ausencia de infarto de miocardio previo o infradesnivelación del mismo en ausencia de angina
- Fatiga, disnea, sibilancias, calambres en las piernas o claudicación
- Arritmias menos severas como taquicardia supraventricular
- Desarrollo de bloqueo fascicular que no puede ser distinguido de la taquicardia ventricular

Durante la prueba se realizó una monitorización continua del electrocardiograma (monitor Datascope Passport LT) y la pulsioximetría (pulsioxímetro calibrado Nonin 8600). La Part se registró de forma no invasiva cada 3 minutos o en caso de presentar algún suceso durante el desarrollo de la prueba.

Al finalizar la prueba se recopiló la distancia recorrida en metros y se almacenó en la base de datos del paciente para su posterior análisis.

4.3.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO

4.3.1.- Análisis descriptivo de las variables

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

4.3.2.- Correlación entre las variables independientes y la variable dependiente: análisis univariante

Para conocer si existe relación entre las variables continuas y la aparición de complicaciones cardiorrespiratorias, se ha llevado a cabo una comparación de medias entre los pacientes con y sin complicaciones postoperatorias.

4.3.3.- Correlación entre las variables independientes y la variable dependiente: análisis multivariante

Para construir un modelo de regresión logística por pasos hacia atrás (500 repeticiones), se han utilizado las variables continuas en las que se encontró diferencia entre las medias. Solo se han incluido las variables cuya influencia tuviera una $p < 0,05$ en el test de Wald.

4.3.4.- Análisis de sensibilidad y especificidad de las probabilidades de complicación calculadas

Para cuantificar la influencia de la distancia recorrida en la prueba de ejercicio, en la fiabilidad de la predicción del riesgo, hemos comparado los 2 modelos de regresión:

- 1.- Modelo A: incluye las variables independientes edad y DLCOppo
- 2.- Modelo B: distancia recorrida en metros

Hemos construido una curva ROC no paramétrica con cada modelo y calculado el área bajo la curva (ABC), también conocido como *c-index*. Posteriormente se han comparado ambas curvas mediante sus ABC.

4.3.5.- Paquete estadístico utilizado

Para el análisis estadístico hemos utilizados el paquete estadístico STATA 10.0 (StataCorp. 2007. College Station, TX: StataCorp LP).

RESULTADOS

5.1.- POBLACIÓN ESTUDIADA

Se han incluido para estudio, de forma prospectiva, todos los pacientes consecutivos intervenidos de forma programada en el Servicio de Cirugía Torácica del Hospital Universitario de Salamanca, para la realización de una resección pulmonar tipo lobectomía o neumonectomía, durante el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2008 y el 30 de diciembre de 2009.

Finalmente un total de 103 pacientes considerados candidatos aptos para resección pulmonar reglada conformaron el estudio. Todos los pacientes se seleccionaron atendiendo a los criterios de operabilidad y reseabilidad recogidos en la guía de protocolos del Servicio de Cirugía Torácica del Hospital Universitario de Salamanca, basados en las recomendaciones de la ESTS⁽³⁴⁵⁾.

En todos los casos, los distintos tipos de resección pulmonar mayor se realizaron con intención curativa de CP.

En relación con los tipos de intervenciones realizadas, el porcentaje de lobectomías fue del 91,3% (94/103), frente al 8,7% (9/103) de neumonectomías. En la *figura 16* se representa gráficamente la frecuencia de cada una de las intervenciones.

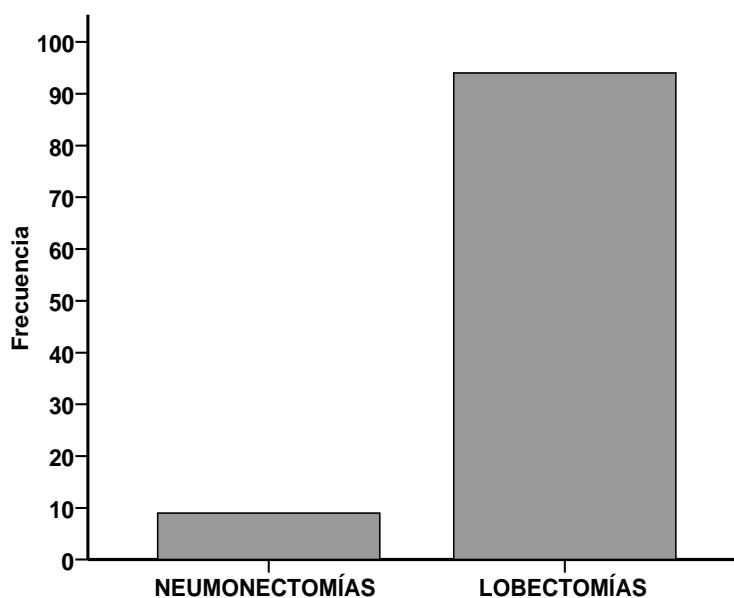


Figura 16: Representación gráfica de la frecuencia de lobectomías frente a neumonectomías.

La población objeto del estudio está constituida por un 15,5% (16/103) de mujeres frente a un 84,5% (87/103) de hombres.

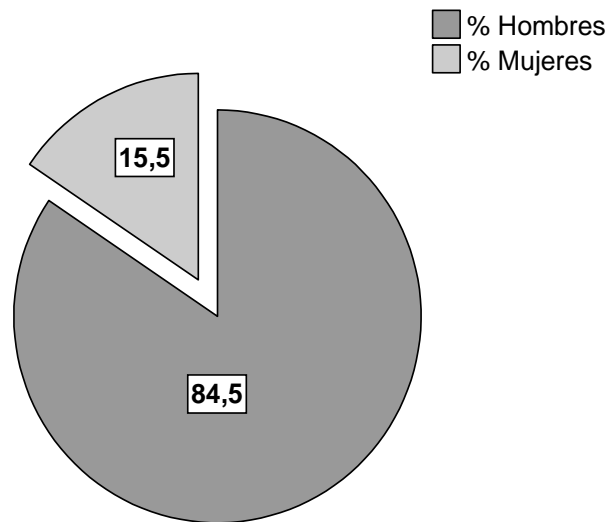


Figura 17: Representación gráfica por sectores del porcentaje de paciente incluidos en el estudio por géneros.

La tasa de mortalidad global registrada en la serie fue del 0% (0/103).

La prevalencia de complicaciones cardiorrespiratorias en la población total fue del 13,6%; un total de 14 casos presentaron una o más complicaciones (*figura 18*).

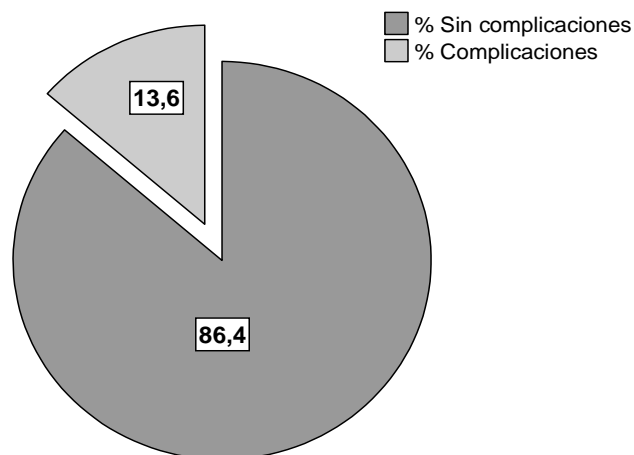


Figura 18: Representación gráfica por sectores del porcentaje de complicaciones cardiorrespiratorias presentadas por los pacientes participantes en el estudio.

A continuación, en la *tabla A* se describe el tipo de complicaciones registradas y el número de casos en los que aparecieron. El total de casos no iguala al número de

pacientes, puesto que, como se ha dicho, un mismo enfermo pudo presentar dos o más complicaciones.

Tipo de complicaciones	Nº de casos
Atelectasia pulmonar	2
Neumonía	0
Distrés respiratorio	0
EAP	0
Edema postneumonectomía	0
Ventilación mecánica >72h	0
Arritmias	6
ICC	3
Parada cardiaca	0
Parada respiratoria	0
Insuficiencia respiratoria	3
Otras complicaciones	2

Tabla A: Tipos de complicaciones acontecidas en la serie. Número de casos registrados para cada complicación.

5.2.- ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES CONTINUAS

A continuación se procede a la exposición de los datos estadísticos descriptivos más relevantes analizados en este trabajo (ver *tabla B*).

Nos hemos centrado en los parámetros estadísticos más relevantes de las medidas de posición (media y mediana). Aunque la media es el parámetro más empleado en bioestadística, tiene la desventaja de quedar fuertemente afectada por los valores extremos de la muestra. Para subsanar posibles sesgos, hemos considerado necesario el cálculo de la mediana.

Respecto a los parámetros estadísticos de dispersión de los datos de nuestra muestra, interesa conocer la desviación típica y la varianza de las variables estudiadas. La desviación típica nos permitirá conocer la media de dispersión de los datos respecto a la media. Mediante el cálculo del análisis de la varianza (media de las desviaciones cuadráticas de una variable aleatoria con relación al valor promedio de éste), tiene la ventaja de que nos permite saber y determinar qué determinaciones se ajustan a la normalidad. En cuanto al cálculo de parámetros estadísticos de normalidad, mediante el estudio de la curtosis y la asimetría se pretende determinar si existe desviación de la normalidad de las variables empleadas en nuestro trabajo.

En la *tabla B* se muestran los datos estadísticos descriptivos de las distintas variables continuas analizadas en este trabajo.

	Edad (años)	IMC	FEV ₁ ppo	DLCOppo	Distancia recorrida (metros)
Casos	103	103	103	103	103
Rango	65	25,29	92	90	4490
Mínimo	20	15,05	38	28	1460
Máximo	85	40,34	130	118	5950
Media	62,57	25,9372	68,31	66,83	4401,46
<i>E. típico</i>	1,328	,46732	1,801	1,803	107,525
Desv. típ.	13,477	4,74275	18,274	18,296	1091,260
Varianza	181,631	22,494	333,932	334,753	1190847,858
Asimetría	-0,943	0,382	0,882	0,659	-0,287
<i>E. típico</i>	0,238	0,238	0,238	0,238	0,238
Curtosis	1,324	0,342	0,948	0,291	-0,576
<i>E. típico</i>	0,472	0,472	0,472	0,472	0,472

Tabla B: Variables continuas: estadísticos descriptivos.

En lo referente al análisis individual de las variables continuas (edad en años, IMC, FEV₁ppo, DLCOppo y distancia recorrida en metros) se han elaborado representaciones gráficas mediante histogramas (ver *figuras 19-23*).

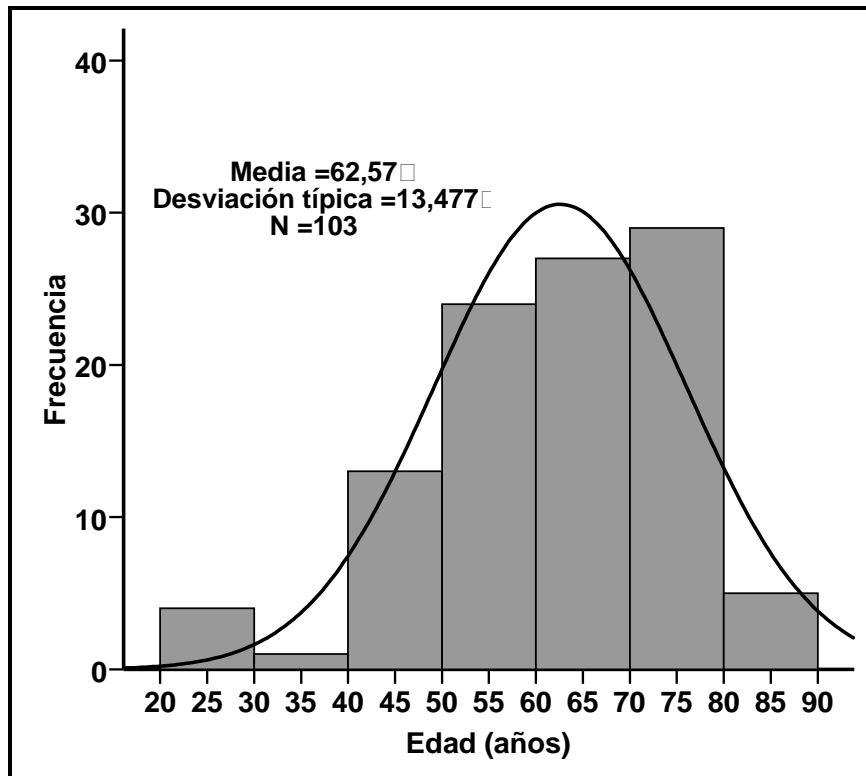


Figura 19: Histograma de la variable edad (en años), se representa con la curva normal.

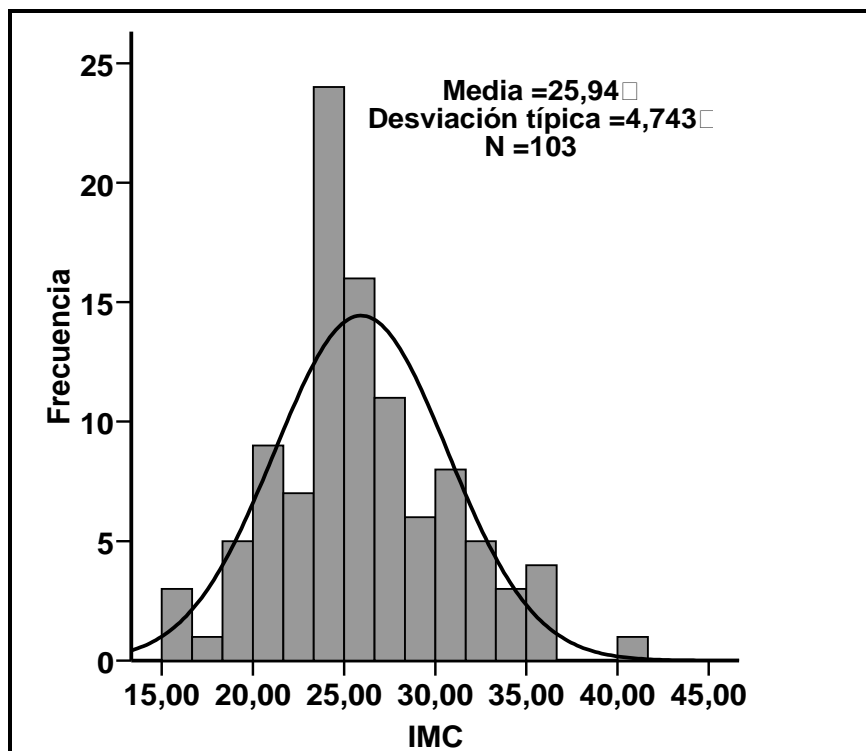


Figura 20: Histograma de la variable IMC. Se representa mediante curva normal.

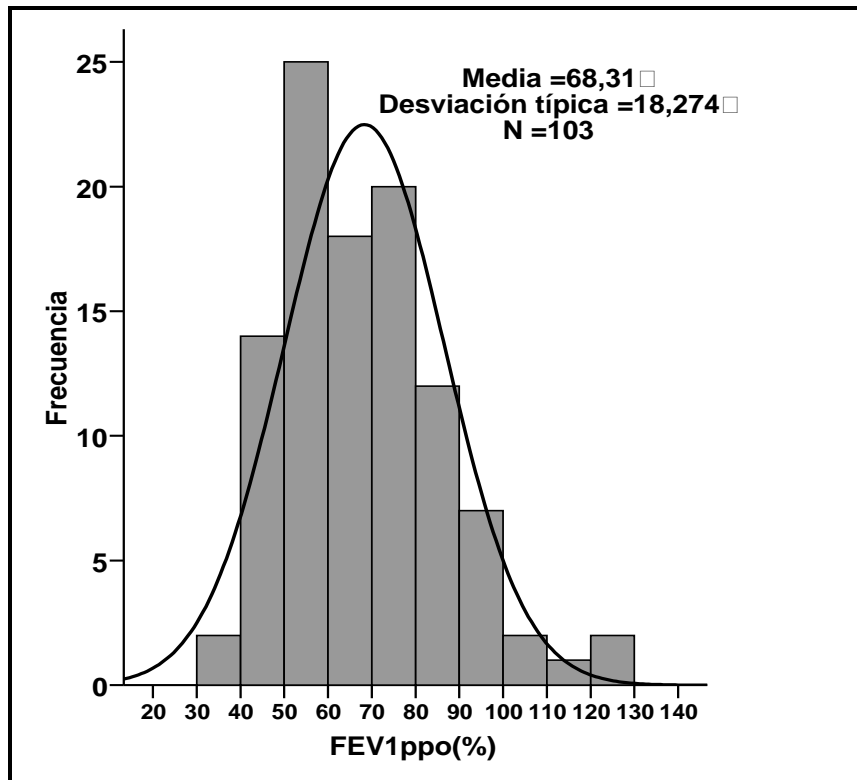


Figura 21: Histograma de distribución de la variable FEV_{1ppo} , expresada en porcentaje sobre el valor predicho. Se representa mediante una curva normal.

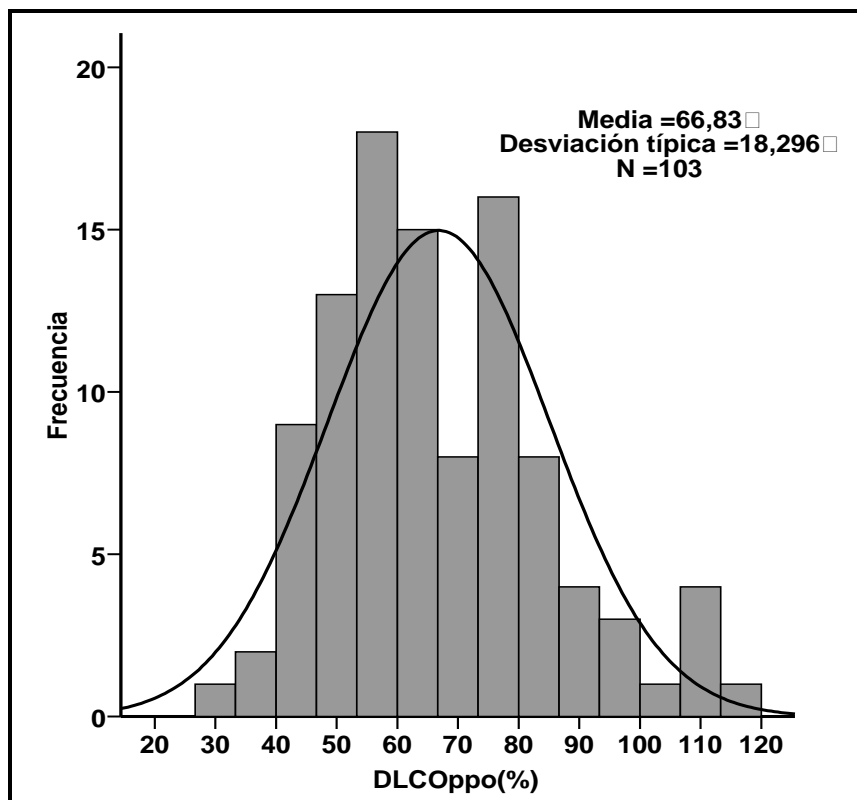


Figura 22: Histograma de distribución de la variable $DLCO_{ppo}$ expresada en porcentaje sobre el valor predicho. Se representa mediante una curva normal.

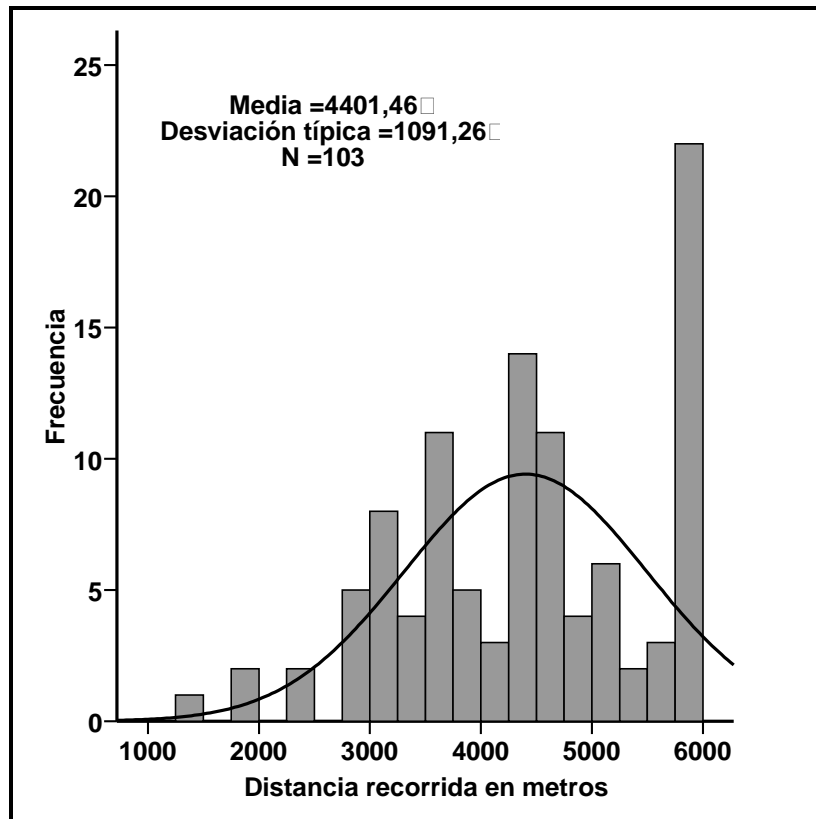


Figura 23: Histograma de distribución de la variable distancia recorrida en metros sobre cicloergómetro. Se representa mediante curva normal.

Podemos comprobar que tanto la edad como la distancia recorrida presentan una asimetría hacia la izquierda, observamos valores negativos y desplazamiento a la izquierda en la representación gráfica.

Sin embargo la edad presenta una distribución leptocúrtica con los datos más agrupados alrededor de la media, mientras que la distancia presenta una distribución platicúrtica o lo que es lo mismo una menor agrupación alrededor de la media.

5.3.- CORRELACIÓN ENTRE LAS VARIABLES INDEPENDIENTES Y LA VARIABLE DEPENDIENTE: ANÁLISIS UNIVARIANTE

Mediante análisis de la varianza para un factor se hemos encontrado diferencias significativas en las variables edad, DLCOppo y distancia recorrida entre los grupos de

pacientes con y sin complicaciones cardiorrespiratorias postoperatorias. Los datos se presentan en la *tabla C*.

	Complicaciones	N	Media	IC 95%	D.T.	F	p
Edad	No	89	62,34	58,51 - 64,16	13,40	5,74	,018
	Si	14	70,42	63,79 - 77,04	11,47		
	Total	103	63,09	62,08 - 64,10	9,86		
IMC	No	89	25,94	24,96 - 26,92	4,66	,001	,976
	Si	14	25,90	22,76 - 29,03	5,42		
	Total	103	25,93	25,01 - 26,86	4,74		
FEV1ppo %	No	89	68,08	64,24 - 71,92	18,22	,099	,753
	Si	14	69,74	58,64 - 80,84	19,22		
	Total	103	68,32	64,73 - 71,88	18,27		
DLCOppo %	No	89	68,52	64,61 - 72,43	18,56	5,864	,017
	Si	14	56,07	49,03 - 63,12	12,20		
	Total	103	66,83	63,25 - 70,40	18,29		
Distancia recorrida (m)	No	89	4543,4	4320,8 - 4766,1	1056,9	12,323	,001
	Si	14	3498,5	2993,5 - 4003,6	874,7		
	Total	103	4401,4	4188,1 - 4614,7	1091,2		

Tabla C: Comparación de las variables continuas entre los grupos de pacientes con y sin complicaciones cardiorrespiratorias (ANOVA para un factor).

5.4.- CORRELACIÓN ENTRE LAS VARIABLES INDEPENDIENTES Y LA VARIABLE DEPENDIENTE: ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Solo las variables que han demostrado tener una influencia independiente en la aparición de complicaciones se han incluido en el modelo de regresión logística, estas han sido las variables continuas edad, DLCOppo por un lado y la distancia recorrida en metros por otro, como se muestra en la *tabla D* y *tabla E*.

1.- MODELO A

El MODELO A solo incluye las variables edad y DLCOppo.

Variable	β	<i>Bootstrap</i> <i>error estándar</i>	IC 95%	<i>p</i>
Edad	0,0767	0,0422	-0,0061 / 0,1596	0,06
DLCOppo	- 0,0552	0,022	- 0,0984 / -0,0120	0,012
Constante	-3,531	3,112	-9,6311 / 2.5689	0,257

Bondad del ajuste de la regresión:

N	Grupos	<i>Hosmer-Lemeshow Chi²</i>	<i>p > Chi²</i>
103	10	10,97	0,203

Tabla D: Resultados del análisis multivariante Modelo A.

La función de regresión calculada tiene la siguiente expresión algebraica:

$$P(Y = 1) = 1 / 1 + \text{Exp}(3,531 - \text{edad} \cdot 0,0767 + \text{DLCOppo} \cdot 0,0552)$$

En esta expresión, $P(Y = 1)$ representa la probabilidad de que un paciente individual presente complicaciones cardiorrespiratorias postoperatorias en función dependiente de su edad y de su DLCOppo en porcentaje respecto a su DLCO teórico.

2.- MODELO B

El MODELO B se ha construido a partir de distancia recorrida en metros.

Variable	β	<i>Bootstrap</i> <i>error estándar</i>	IC 95%	<i>p</i>
Distancia recorrida	- 0,0009	0,0003	-0,0015 / -0,0003	0,002
Constante	1,9741	1,2578	-0.4912 / 4.4396	0,117

Bondad del ajuste de la regresión:

N	Grupos	<i>Hosmer-Lemeshow</i> <i>Chi²</i>	<i>p > Chi²</i>
103	10	6,72	0,566

Tabla E: Resultados del análisis multivariante Modelo B.

La función de regresión calculada tiene la siguiente expresión algebraica:

$$P(Y = 1) = 1 / 1 + \text{Exp}(1,9741 + \text{Distancia recorrida} \cdot 0,0009)$$

En esta expresión, $P(Y = 1)$ representa la probabilidad de que un paciente individual presente complicaciones cardiorrespiratorias postoperatorias en función dependiente de la distancia recorrida.

Como se puede observar en la *figura 24* los pacientes que presentan complicaciones cardiorrespiratorias sólo pueden alcanzar una distancia media de 3498,6 metros (DE = 874,7 metros), mientras que los paciente sin complicaciones alcanzan una distancia media de 4543,5 metros (DE = 1056,9) ($p = 0,001$).

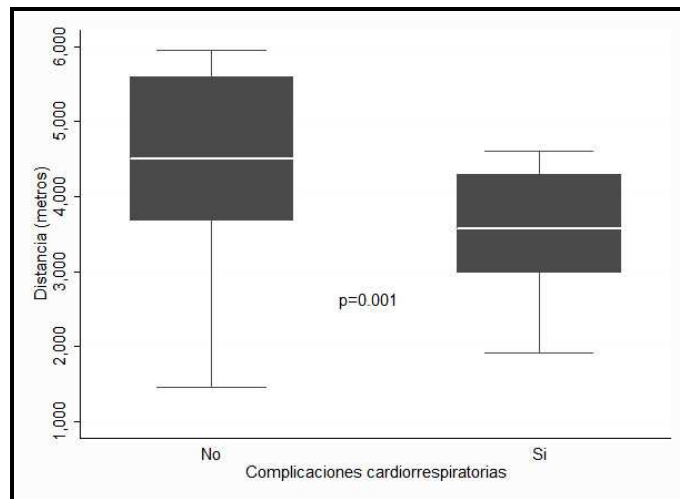


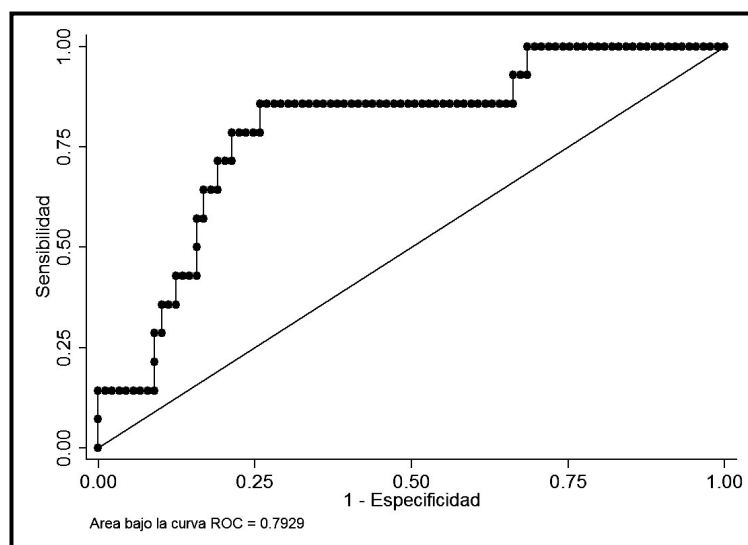
Figura 24: Gráfico de Box-Plot en el que se muestra como los pacientes sin complicaciones alcanzan una distancia mayor en la prueba de ejercicio.

5.6.- ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD

1.- Modelo de regresión logística A

En la *figura 25* se representa la curva ROC de la probabilidad individual calculada de complicaciones cardiorrespiratorias de los pacientes intervenidos en función de su edad y DLCOppo. El ABC es 0,792 (IC 95% 0,670-0,915).

Figura 25: Curva ROC calculada en función de la edad y DLCOppo.



2.- Modelo de regresión logística B

En la *figura 26* se representa la curva ROC de la probabilidad individual calculada de complicaciones cardiorrespiratorias para los pacientes intervenidos en función de la distancia recorrida en metros. El ABC es 0,774 (IC 95% 0,665-0,883).

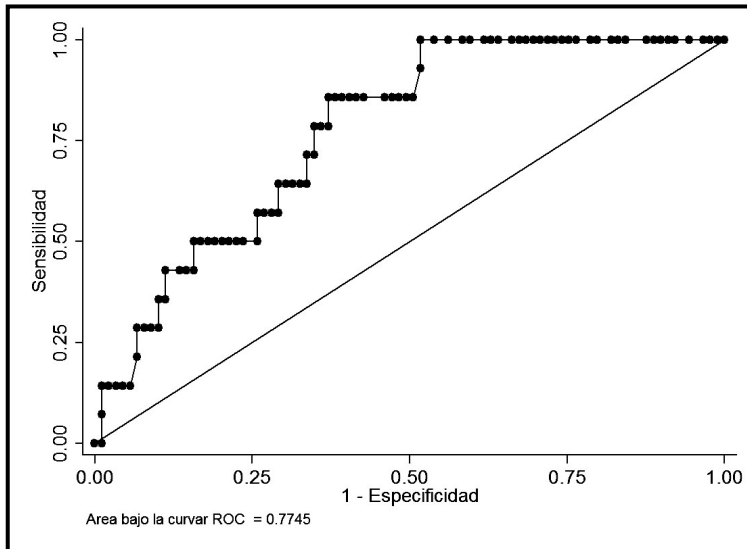


Figura 26: Curva ROC calculada en función de la distancia recorrida

3.- Comparación de los 2 modelos A y B

Para comparar el rendimiento global de ambos modelos hemos comparado las ABC obtenidas en los 2 modelos.

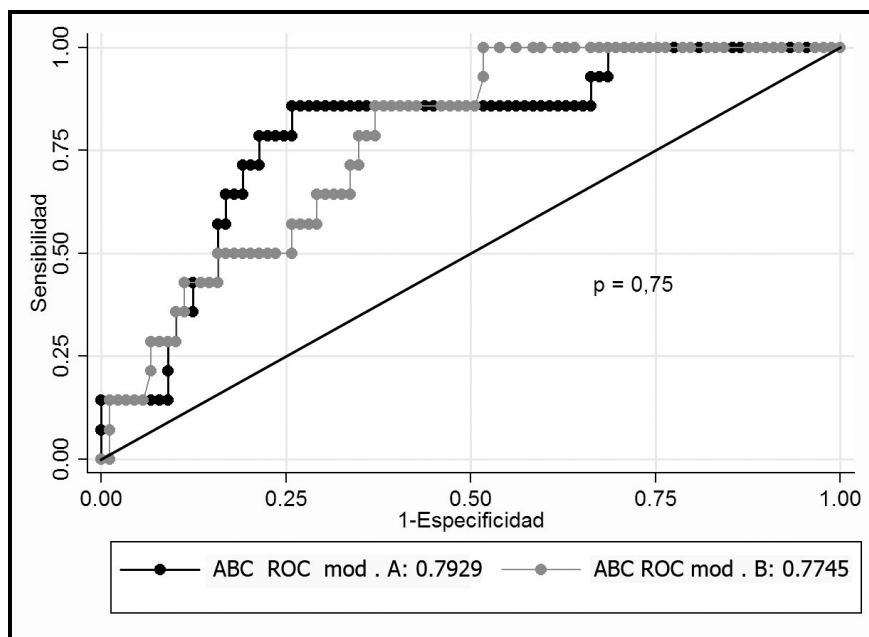


Figura 27: Comparativa de las curvas ROC resultantes de ambos modelos.

Tanto la forma de la curva ROC como el ABC de ambos modelos es muy parecidos (ABC modelo A: 0,792 y ABC modelo B: 0,7745). Esto permite asegurar que ambos modelos son igualmente seguros.

DISCUSIÓN

6.1.- INTERÉS DEL TEMA

Desde hace varios años las expectativas del hombre han cambiado. Este cambio afecta a varios aspectos de la vida cotidiana y uno de los más valorados es la calidad de vida. Mientras que antes nos conformábamos con sobrevivir a la enfermedad, en la actualidad, esperamos que la prolongación de la vida sea de alta calidad.

La medicina actual debe estar a la altura de las expectativas de la población y por lo tanto es muy importante saber tomar decisiones clínicas en situaciones de incertidumbre. En cuanto a la valoración de la calidad de vida "residual" tras resecciones pulmonares para tratamiento curativo de CP, es donde encuentran justificación trabajos de investigación como el que nos ocupa.

Con el fin de facilitar las decisiones complejas en este campo, surgió, a principios de la década de los 90, la medicina basada en la evidencia (MBE), cuya filosofía se fundamenta en la integración de la experiencia clínica personal y la revisión exhaustiva y crítica de la literatura médica en busca de pruebas de que una de las alternativas existentes es la mejor. De esta manera, las decisiones tomadas en la práctica médica diaria serán más sólidas, garantizando una buena práctica clínica.

Como se ha expuesto en la revisión bibliográfica inicial, la tasa de mortalidad de la resección pulmonar no es despreciable. La tasa de mortalidad postoperatoria que grava las resecciones pulmonares ha ido descendiendo en los últimos años. En la actualidad, se sitúa en torno al 3,5%, con extremos comprendidos entre el 1 y el 8,1%^(3, 73, 82, 87, 130, 149, 157, 160, 169, 171-173, 306). Duque et al⁽⁸⁷⁾, analizando la mortalidad asociada a la cirugía de CP en un estudio multicéntrico que incluía a la mayoría de las unidades de Cirugía Torácica Españolas, identificó una mayor incidencia en los pacientes que presentaron complicaciones mayores, predominantemente cardiovasculares, y en los sometidos a neumonectomías.

Esta amplia dispersión de porcentajes de mortalidad parece estar en relación con 2 hechos perfectamente diferenciados: por un lado el estado general y funcional del paciente, la patología concomitante y la presencia de tratamientos para dicha patología, que han sido denominados "factores de riesgo", y por otro, "el tipo de muestra", en el que tiene cabida la calidad de los datos recogidos, la experiencia quirúrgica del equipo que los realiza y el volumen hospitalario⁽³⁾.

En cuanto a la morbilidad inherente a la resección pulmonar, existen innumerables estudios que intentan identificar los “factores de riesgo” que influyen en las cifras de complicaciones postoperatorias en Cirugía Torácica.

La decisión de someter a un paciente a una operación de riesgo, como es la resección pulmonar reglada, debe realizarse con los datos más precisos posibles para poder identificar los sujetos con mayor riesgo, con el objetivo de optimizar su situación clínica si es reversible o descartar el tratamiento quirúrgico si esta no es modificable. Por esta razón es de gran interés la predicción de riesgos.

Los estudios sobre predicción de riesgos en Cirugía Torácica, basados en registros clínicos de pacientes, son cada día más numerosos. Se consideran imprescindibles para la mejora de guías y protocolos de actuación en el tratamiento curativo del CP. Gracias a esta constante mejora nos encontramos en disposición de poder ofrecer el tratamiento quirúrgico a un mayor número de pacientes, y con más seguridad para el paciente, que hace unos años. Existe un obstáculo importante para la identificación exacta de aquellos pacientes que no van a tolerar la cirugía, basados exclusivamente en las variables funcionales. Ninguna de estas variables funcionales empleadas hasta ahora, de forma aislada, tiene una potencia de predicción suficiente como para identificar a todos aquellos pacientes con CP que son susceptibles de sufrir complicaciones tras una resección pulmonar.

Por tanto es una obligación profesional seguir investigando en este área de incertidumbre como es la predicción de riesgos del paciente con CP.

6.2.- METODOLOGÍA

6.2.1.- Población estudiada

Toda la información empleada en nuestro estudio proviene de los registros de un único hospital. Aunque, se considera más riguroso un estudio multicéntrico (mayor número de casos e intervalo de confianza más estrecho), por lo general las muestras suelen ser más heterogéneas. Con el manejo de muestras más heterogéneas aumenta la dificultad para la creación y el control de calidad de grandes bases de datos.

Creemos que el tipo de estudio, como el que hemos diseñado, basado en los datos de un único centro aporta las ventajas de la homogeneidad de la población, evita

el sesgo de variaciones en los cuidados pre y postoperatorios y de los criterios de selección de pacientes. Además, tiene la ventaja de que todos los procedimientos han sido efectuados por el mismo equipo de sólo cuatro cirujanos, lo que disminuye la influencia de la técnica quirúrgica personal sobre los resultados.

6.2.2.- Calidad de los registros introducidos en la base de datos

Las ventajas clínicas y administrativas derivadas de utilizar en el trabajo diario una base de datos de gestión clínica de pacientes en red, han demostrado sus ventajas desde hace años. Este tipo de bases de datos permite conservar datos clínicos y organizativos de forma rigurosa, registrarlos en tiempo real y recuperarlos cuando sea necesario.

En nuestro estudio se ha prescindido de introducir datos recuperados de forma retrospectiva, trabajando con datos procesados en tiempo real.

La base de datos ha sido construida por el personal facultativo del Servicio de Cirugía Torácica del Hospital Universitario de Salamanca, compuesto por cuatro integrantes. Los datos han sido codificados según la Clasificación Internacional de Enfermedades (versión 9ª, Modificación Clínica) para evitar interpretaciones subjetivas de la terminología a emplear. De este modo, restringiendo el personal que manipula los datos simplificamos el manejo de la base, evitamos sesgos de información que nos puede suponer la pérdida de casos o la obtención de resultados erróneos.

Una vez creada la base de datos para este estudio, fue revisada de forma independiente por un “*data manager*” y los datos incoherentes fueron analizados y corregidos.

6.2.3.- Selección de las variables predictoras

1.- Edad

Aunque la edad avanzada no es un criterio aceptado de contraindicación de la resección pulmonar, en la práctica muchos médicos no remiten pacientes mayores a las unidades quirúrgicas.

Este sesgo de selección debido a la edad no se ha podido controlar en nuestro estudio, forma parte de la práctica clínica diaria y hay que asumirlo como tal. No obstante, la influencia es evidente ya que no se evalúan pacientes de edad muy avanzada.

Teniendo en cuenta este sesgo, la inclusión de la edad como factor de riesgo a analizar está justificada por las siguientes razones:

- Se han escrito multitud de artículos en los que se intenta valorar el riesgo derivado de la edad en pacientes sometidos a resecciones pulmonares. En la actualidad, el pico de incidencia de aparición de CP se encuentra en torno a los 70-74 años⁽¹⁵¹⁾. Si bien es cierto que la edad cronológica no debe ser una contraindicación para la cirugía, hay que tener en cuenta que el índice de comorbilidad de pacientes con 70 años o más oscila, dependiendo de los estudios consultados, entre el 38,5% y el 67%⁽¹⁷⁵⁻¹⁷⁷⁾. Las tasas de morbilidad publicadas en pacientes mayores son dispares, situándose entre el 20% y el 63%^(149, 167, 177, 178). Está comprobado que los ancianos que presentan enfermedades concomitantes^(157, 161, 175) o son sometidos a neumonectomía⁽¹⁵⁹⁾, son los que presentan de forma estadísticamente significativa mayor porcentaje de complicaciones. Es por ello que los tratamientos más agresivos se reservan para la población más joven.

Estudios recientes^(152, 153, 174) han demostrado que la resección del CP puede estar justificada en mayores de 70 años, pero sólo si han sido seleccionados correctamente. En dichos estudios, la clave de la operabilidad está en conocer y controlar la comorbilidad, intentando evaluar la edad biológica frente a la cronológica.

La representación gráfica de la distribución por edades en nuestra muestra parece coherente con la incidencia por edades del CP en la población general.

2.- IMC

Parece ser que el estado nutricional influye, de forma importante, en la evolución postoperatoria de cualquier cirugía mayor.

En los casos de desnutrición severa existe un aumento claro de complicaciones postoperatorias⁽²²⁴⁾. Sin embargo, los niveles preoperatorios de albúmina son mejores para la detección de desnutrición severa que el IMC⁽²²⁴⁾. Varios estudios han encontrado

aumentos significativos de la morbilidad en pacientes operados con bajos niveles preoperatorios de albúmina plasmática^(223, 224, 226, 228). También es cierto que, al ser poco habitual la desnutrición severa en pacientes intervenidos por CP⁽²²⁵⁾, pueda resultar más interesante la determinación de albúmina, como predictor de complicaciones, en otro tipo de cirugías.

En el otro extremo, considerando la obesidad como aumento del IMC, sabemos que hoy en día constituye una enfermedad en sí misma. Se ha estimado la asociación de CP y obesidad en un 0,7%⁽¹⁴⁶⁾. Los pacientes obesos tienen mayor probabilidad de sufrir complicaciones durante el intra y el postoperatorio. Para sacar conclusiones válidas, deberíamos poder aislar la participación del sobrepeso en el incremento del riesgo quirúrgico, del de las enfermedades asociadas a la obesidad.

Probablemente la obesidad no se comporte como un factor independiente en el incremento del riesgo postoperatorio sino que, vaya asociado a otras variables tales como la presencia de HTA, cardiopatía isquémica y DM, que por sí mismas incrementarían la morbilidad.

Aunque los resultados de nuestro estudio indican que un porcentaje importante de la población intervenida tiene un elevado IMC, la selección de esta variable en el estudio es discutible y, de hecho, no ha resultado ser predictiva o no ha demostrado ser tan predictiva como otras variables empleadas.

3.- FEV₁ppo

Los pacientes que van a ser sometidos a una resección pulmonar deben tener, obligatoriamente una espirometría⁽²³⁵⁾. La utilidad del FEV₁ preoperatorio puede enfocarse desde una doble vertiente: intentar establecer un punto de corte seguro, de cara a la resección pulmonar, y como predictor de morbilidad.

En los algoritmos de valoración de riesgo empleados hasta ahora en Cirugía Torácica^(26, 27), el FEV₁ppo se consideraba determinante en la valoración final del paciente con CP. Sin embargo, a la luz de las últimas investigaciones no resulta tan fiable en la predicción de complicaciones como se creía.

Por un lado, no existe consenso en cuanto a cual es el límite de FEV₁ppo por debajo del cual aumentarían los riesgos de complicaciones. O dicho de otra manera,

cual es el punto de corte del FEV₁ppo por encima del cual se nos garantiza un postoperatorio seguro. En el otro extremo, tampoco parece ser un factor de predicción de complicaciones relevantes en pacientes con FEV₁ >70%⁽³⁰⁶⁾. Existen multitud de publicaciones⁽³⁰⁷⁻³¹⁴⁾ que hacen referencia a los cambios en la función pulmonar de pacientes con bajos valores de FEV₁ (EPOC moderado-severo) tras lobectomía por CP, que paradójicamente han demostrado una escasa pérdida, o incluso incremento, en la función pulmonar postoperatoria. Esta mejoría parece deberse al “efecto de reducción de volumen pulmonar”. Se han llegado a describir tasas de mortalidad inferiores al 5% con cifras estimadas FEV₁ppo <40%⁽³⁰⁶⁾. En la actualidad existen grupos de trabajo que cuestionan los tradicionales criterios de operabilidad basados en parámetros de función respiratoria y proponen, a la luz de los últimos resultados, bajar el límite de reseabilidad pulmonar hasta un FEV₁ppo <30%⁽²⁷⁾.

Por otro lado ponemos en duda la exactitud en la determinación del FEV₁ppo y su papel como predictor de complicaciones postoperatorias. Multitud de estudios avalan la validez del FEV₁ppo en la predicción del valor residual del FEV₁ a los 3-6 meses de la intervención^(147, 315-320). También es cierto que la mayoría de las complicaciones no se producen en ese periodo de tiempo, si no en el postoperatorio inmediato. Algunos estudios recientes^(321, 322) han puesto de manifiesto una discordancia entre los valores estimados de FEV₁ppo y los reales medidos en estas primeras horas. Se ha demostrado que durante las primeras 24 horas tras la realización de una lobectomía, la FEV₁ppo real es un 30% menor de lo estimado. Es probable que el valor del FEV₁ppo no sea la estimación del riesgo quirúrgico inmediato, si no la valoración de calidad de vida residual tras la resección del CP.

Estas discordancias entre los valores estimados y reales del FEV₁ppo, sumado a la falta de certeza en cuanto a la elección de un punto de corte seguro para cifras de FEV₁ppo, hacen que debamos restarle valor a la utilidad que hasta ahora se le daba como predictor de riesgos en Cirugía Torácica.

Considerando las posibles fuentes de error que genera la toma de decisiones basadas en las cifras de FEV₁ppo, en los últimos algoritmos de toma de decisiones en cuanto a valoración de riesgos en Cirugía Torácica^(26, 27), se está dando cada vez más importancia a la determinación de la DLCO y las pruebas de ejercicio.

4.- DLCOppo

Hasta la fecha, la DLCO no se empleaba de rutina en la predicción de riesgos del paciente en Cirugía Torácica. Se había considerando carente de valor predictivo en pacientes con PFR normales. Estudios recientes^(249, 250) han demostrado la gran importancia de la DLCO como predictor independiente de complicaciones postoperatorias, incluso en pacientes sin criterios de EPOC. Del mismo modo el DLCO% ha demostrado ser un buen indicador de mortalidad y predictor de complicaciones tras toracotomía^(241, 248).

Se ha visto que existe una fuerte correlación entre la DLCOppo, en pacientes con y sin criterios espirométricos de EPOC, y morbimortalidad postoperatoria en el CP.

Según las guías de práctica clínica actuales para evaluar correctamente el riesgo^(26, 27), la valoración de cualquier paciente que deba ser intervenido por CP debe contar con una espirometría completa y una prueba de DLCO.

Sabemos que el empleo de quimioterapia neoadyuvante en el CP se ha asociado con un importante deterioro de los valores de la DLCO, este hecho se relaciona con un aumento de las complicaciones pulmonares en el postoperatorio⁽²⁶¹⁻²⁶³⁾. En pacientes que vayan a ser sometidos a quimioterapia de inducción, se debe medir la DLCO antes y después de finalizar el tratamiento de inducción⁽²⁶⁵⁾. La medida de la DLCO después de quimioterapia neoadyuvante, es el predictor de riesgo más sensible de complicaciones cardiorrespiratorias. Para evitar sesgos no hemos incluido ningún paciente con quimioterapia de inducción en nuestro estudio.

5.- Distancia recorrida

La prueba de ejercicio cardiopulmonar es el único método disponible para valorar los límites y los mecanismos de la tolerancia al ejercicio. Los cambios metabólicos que ocurren en el organismo durante el ejercicio simulan el estrés severo al que se va a someter a la reserva circulatoria y respiratoria durante y tras la toracotomía⁽¹⁸⁾ y por ello puede servir como predictor de morbimortalidad en el periodo perioperatorio. Actualmente, la valoración preoperatoria de los pacientes con CP candidatos a cirugía se encuentra entre las indicaciones, claramente establecidas, de la realización de pruebas de tolerancia al ejercicio^(26, 27, 53-55).

La relación entre la VO_{2max} , parámetro más valorado de las pruebas de ejercicio, y el riesgo perioperatorio ha sido el objeto de múltiples estudios⁽¹⁸⁻²²⁾. Respecto a estudios que relacionan los valores de FEV_{1ppo} y $DLCOPpo$ con los niveles de VO_{2max} obtenidos en pruebas de ejercicio realizadas en cicloergómetro, la literatura es controvertida^(241, 267, 268, 272, 273). En las últimas publicaciones⁽¹⁶⁾, se ha venido a demostrar, con datos objetivos, algo que ya se sospechaba hace varias décadas. Aquellos pacientes que están limitados por síntomas para desarrollar una actividad física importante, tienen mayor riesgo de complicaciones cardiorrespiratorias en el postoperatorio de la resección del CP.

En las actuales guías para la estimación de riesgos en Cirugía Torácica^(26, 27), se han establecido puntos de corte seguros en el VO_{2max} obtenido mediante una prueba de ejercicio en laboratorio.

Varios estudios publicados antes del año 2001 han analizado el valor pronóstico de la realización de una tarea específica como andar una distancia determinada en cierto tiempo⁽²⁷⁴⁻²⁷⁹⁾, subir cierto número de escalones⁽²⁸⁰⁻²⁸²⁾ incluso en pacientes límite ($FEV_{1ppo} < 800$ ml y > 700 ml)⁽¹⁷⁾, o pedalear⁽²⁸³⁾; se puede concluir que los pacientes capaces de consumir dichas tareas, que en la mayoría de los casos requerían esfuerzos vigorosos, tuvieron un riesgo perioperatorio bajo con un nivel de evidencia A.

Varias publicaciones han demostrado que la distancia recorrida durante los test de 6 y 12 minutos es válida para la estimación del VO_{2pico} en sujetos sanos⁽²⁸⁴⁾, pacientes con EPOC⁽²⁸⁵⁾ y candidatos a trasplante pulmonar⁽²⁸⁶⁾, no se han publicado datos que permitan validar estas pruebas como predictores de morbilidad después de la resección pulmonar^(241, 276, 279, 287). La razón puede ser debida a que dichas pruebas no son incentivadas ni incrementales. Pensamos que una prueba de ejercicio incremental e incentivada como la realizada sobre cicloergómetro, capaz de llevar al límite la aptitud física de los pacientes, podría ser muy útil en la valoración de riesgos postoperatorios.

6.2.4.- Elección de la variable dependiente

El efecto adverso más importante de la cirugía es la muerte operatoria. No resulta posible sacar conclusiones respecto a tasas de mortalidad en el tipo de estudio que hemos realizado ya que, aunque el número de casos incluidos es importante para estimar morbilidad, sería más adecuado un estudio multicéntrico con mayor tamaño

muestral. Nuestros datos recogen, exhaustivamente, de forma prospectiva y en tiempo real, todos los eventos postoperatorios, lo que garantiza que no se haya perdido información sobre la morbilidad encontrada. En aquellos trabajos basados en revisiones de historias clínicas, el número de pacientes es mucho mayor, pero la tasa de complicaciones suele ser inferior a la de los estudios prospectivos, simplemente porque no se ha registrado la información.

Respecto a la selección de las complicaciones incluidas en el estudio, no hemos considerado que los problemas técnicos sean predecibles, especialmente teniendo en cuenta el número reducido de cirujanos que han figurado en el equipo quirúrgico. Nos hemos centrado en el registro de complicaciones cardiorrespiratorias ya que son las que han demostrado estar relacionadas con el estado funcional de los pacientes y su comorbilidad.

6.3.- INTERPRETACIÓN Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

La tasa de mortalidad global registrada en la serie fue del 0%, este dato tan positivo refleja una tasa de mortalidad muy ajustada en los últimos, no obstante estas cifras son similares a las descritas por algunos autores^(179, 351, 352).

La morbilidad cardiorrespiratoria global de nuestra serie de pacientes es del 13,6%, cifra similar a las encontradas en algunos trabajos descritos en la literatura^(178, 352, 353). Hay que destacar, como ya se ha apuntado antes, que debido al carácter prospectivo de este estudio se han registrado todas las complicaciones ocurridas también de forma prospectiva. En algunas publicaciones, sólo se analizan las complicaciones mayores^(167, 210) incluso se considera que la aparición de FA es una complicación menor y, por tanto, no se analiza⁽¹⁷⁸⁾.

6.3.1.-Resultados del análisis de regresión logística

Los resultados del estudio indican que las dos variables que tienen relación independiente con la morbilidad cardiorrespiratoria son la edad y la DLCO_{ppo}. Este hallazgo por sí solo es muy importante. La metodología de análisis utilizado es bastante novedosa. En la mayor parte de los artículos citados, que aplican la regresión logística a la predicción del riesgo de la resección pulmonar^(198, 248, 354, 355), los autores concluyen que algunas de las variables incluidas en los modelos influyen de forma aislada sobre el

valor de la variable dependiente. Estas conclusiones, en nuestra opinión tienen poco valor ya que no se analiza la utilidad predictiva del modelo calculado. Incluso alguno de los autores citados⁽³⁵⁴⁾ cometen errores graves a la hora de interpretar los resultados. En esta publicación se concluye que la administración preoperatoria de quimioterapia es un factor de riesgo quirúrgico. La conclusión se basa en que la probabilidad de azar de la variable concreta en el modelo de regresión es menor del 5%. Sin embargo, los autores no reparan en el hecho de que la *odds ratio* calculada para dicha variable es siempre menor de 1, lo que significa que tendría un efecto negativo, es decir protector, sobre la variable dependiente.

En el estudio de Brunelli *et al*⁽³⁵⁶⁾ se utilizan dos series de enfermos, una para calcular el modelo y otra diferente para aplicarlo. A pesar de esta similitud metodológica, el artículo de Brunelli *et al* hay que analizarlo con cierta precaución. Estos investigadores aplican un sistema de estratificación del riesgo (el método POSSUM) que fue diseñado para pacientes en cirugía general. Además, introducen otras 13 variables distintas a las del sistema POSSUM en un modelo de regresión logística. De estas 13 variables, sólo el FEV₁ppo demuestra tener una relación independiente con la aparición de complicaciones cardiorrespiratorias, a pesar de lo cual no se descarta ninguna de ellas para el análisis final. El ABC ROC que obtienen estos autores (no aportan el intervalo de confianza de sus datos) es de 0,66. En el análisis de sensibilidad y especificidad de nuestros casos hemos obtenido un ABC de 0,792, con un intervalo de confianza de 0,670 a 0,915.

Aunque el intervalo de confianza del valor de la curva es siempre superior a 0,5, lo cual significa que la prueba tiene valor diagnóstico, existe una cifra considerable de riesgo no predecible. Esto podría deberse a varios motivos:

En primer lugar a deficiencias en la selección de las variables predictivas. Del análisis de la bibliografía presentada, parece derivarse que no existen otras variables conocidas dignas de ser tenidas en cuenta, aparte de las que valoran el estado nutricional del paciente. Acerca de éstas últimas hay que decir que ninguno de los estudios revisados puede concluir que sean variables decisivas a la hora de calcular el riesgo. Por lo tanto, no creemos que el problema de la falta de sensibilidad del análisis pueda ser debido a mala selección de las variables. Sin embargo, sí podría existir un error

metodológico en nuestro trabajo que es haber considerado todas las variables independientes como binarias, sin considerar otros niveles.

En segundo lugar, a la existencia de factores personales no medibles, tanto del sujeto operado como del equipo quirúrgico. Por parte del paciente podrían influir factores sociales y culturales, que no estamos capacitados para investigar, pero sobre los cuales tampoco hemos encontrado referencias en la literatura. En relación con el equipo quirúrgico podrían citarse factores transitorios temporales o interpersonales que pudieran afectar al rendimiento de los cirujanos o del personal auxiliar. Ninguno de estos factores puede ser analizado con los datos disponibles.

Factores estructurales hospitalarios tales como la colonización de respiradores, aire acondicionado, etc..., podrían afectar también a las complicaciones postoperatorias. Aunque no creemos que ninguna de estas circunstancias haya sucedido durante el periodo de estudio, no podemos descartarlas de forma categórica.

Finalmente, la escasa sensibilidad podría estar causada por la metodología utilizada en el análisis. En los modelos clásicos de regresión logística, tales como el utilizado en esta investigación, se considera que existe una estructura aditiva entre las variables consideradas predictivas. En caso de que dicha relación lineal no exista, el modelo no descubre las interrelaciones entre las variables seleccionadas.

El modelo de regresión logística construido resulta ser poco sensible, aunque bastante específico. Detecta, por lo tanto, de manera fiable a los pacientes que no van a sufrir complicaciones. Se podría discutir si es más importante en este tema la sensibilidad o la especificidad. En general, se requiere que una prueba sea muy sensible cuando deseamos conocer con la mayor precisión posible el perfil de los pacientes que van a presentar complicaciones para desaconsejar en estos casos la cirugía. Por el contrario, con una prueba muy específica como la que hemos desarrollado, se podría ofrecer la cirugía, sin ningún tipo de cuidados preoperatorios especiales, a pacientes que no presentarán complicaciones.

La distancia recorrida en una prueba sencilla de ejercicio incremental detecta de manera fiable los pacientes que no van a sufrir complicaciones en el postoperatorio.

Si situamos el punto de corte en 4600 metros de distancia recorrida, la prueba tiene una sensibilidad no muy alta 0,48, pero la especificidad es del 1, esto significa que cualquier paciente que alcance esta distancia en la prueba de ejercicio incremental, podremos afirmar de forma categórica que no presentará complicaciones cardiorrespiratorias, independientemente del resultado de otras pruebas como puede ser el estudio de la función respiratoria o el VO_{2max} . Este punto de corte permitiría evitar pruebas más sofisticadas y costosas a los pacientes que van a ser sometidos a resección pulmonar.

Hay numerosas pruebas, consideradas de baja tecnología, que se han estudiado para predecir la aparición de complicaciones respiratorias, como es la prueba de caminar 6 ó 12 minutos, pero ésta no ha ofrecido resultados concluyentes debido a la falta de estandarización y de reproductibilidad. Otras pruebas similares como el “shuttle test”, utilizada como índice de riesgo por la “*British Thoracic Society*”⁽⁵³⁾, ofrecen resultados ambiguos, así otros autores no han encontrado correlación alguna con la aparición de complicaciones cardiorrespiratorias y por tanto no recomiendan su uso⁽²⁹¹⁾. La prueba de subir escaleras utilizada parece ser la prueba de baja tecnología que mejor se correlaciona con la aparición de complicaciones postoperatorias, en estudios recientes^(295, 301) la altura alcanzada en la prueba y la desaturación durante esta son muy predictivos de la aparición de complicaciones cardiorrespiratorias. Un problema importante que presenta esta prueba es que se realiza fuera del laboratorio de pruebas funcionales o de la sala de fisioterapia, si el paciente presenta algún evento cardiológico durante la prueba no se dispondrá de material adecuado para la reanimación cardiorrespiratoria.

Las pruebas de ejercicio incremental en bicicleta ergométrica han sido ampliamente utilizadas no solo para la evaluación preoperatoria de resección pulmonar y del trasplante pulmonar, si no para la evaluación de pacientes con EPOC. Los pacientes con EPOC tienen una alteración de la resistencia del músculo estriado, no relacionado con los volúmenes pulmonares⁽³⁵⁷⁾. Las pruebas de ejercicio incremental en bicicleta utilizadas en la evaluación de pacientes con EPOC o para trasplante realizan incrementos de 10 W por minuto, en nuestra prueba hemos realizado incrementos de 30 W cada 3 minutos. Este incremento no sería adecuado para pacientes con EPOC severo,

pero este tipo de pacientes no son candidatos a resección pulmonar y por tanto ha resultado adecuado en pacientes remitidos para evaluación quirúrgica.

El objetivo de nuestro estudio no ha sido correlacionar la distancia recorrida con la prueba de VO_{2max} , ni determinar un punto de corte para excluir pacientes del tratamiento quirúrgico. Nuestra hipótesis es que la distancia recorrida en una prueba de ejercicio sencilla tipo incremental, predice la aparición de complicaciones cardiorrespiratorias tras resecciones pulmonares mayores por CP con la misma seguridad que las pruebas de función respiratorias realizadas en el laboratorio, consideradas el “*gold standard*” en la predicción de complicaciones cardiorrespiratorias tras resecciones pulmonares regladas, y esta ha quedado demostrada tras nuestro estudio.

Un posible sesgo de nuestra investigación ha sido que el número de pacientes con alto riesgo de complicaciones de acuerdo con los criterios funcionales habitualmente empleados ($FEV1_{ppo}$ y $DLCOp_{po}$ menor del 39%), ha sido muy bajo. Por tanto, en la mayoría de los pacientes incluidos el riesgo de complicaciones esperado es bajo y por tanto más difícil de predecir.

Los resultados obtenidos en nuestra investigación nos permiten exponer las siguientes conclusiones:

CONCLUSIONES

1.- La tasa de complicaciones cardiorrespiratorias en pacientes sometidos a resección pulmonar mayor por CP es del 13,6 %. La complicación más frecuente es la arritmia postoperatoria.

2.- En la población estudiada, sólo la edad y la DLCOppo han demostrado una relación independiente con la aparición de complicaciones cardiorrespiratorias postoperatorias.

3.- La predicción de las complicaciones cardiorrespiratorias, en pacientes sometidos a resección mayor por CP mediante un modelo de regresión logística con las variables edad y DLCOppo, tiene una alta fiabilidad.

4.- La distancia recorrida en una prueba de ejercicio sencilla de tipo incremental resulta fiable en la predicción de la morbilidad cardiorrespiratoria en pacientes sometidos a resección mayor por CP.

5.- Por tanto, queda demostrada la hipótesis de nuestro trabajo debido a que la distancia recorrida en una prueba de ejercicio sencilla de tipo incremental predice la aparición de complicaciones cardiorrespiratorias con la misma seguridad que las predicciones que incluyen la DLCOppo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Miravittles M, Soriano JB, García-Río F, Muñoz L, Duran-Tauleria E, Sanchez G, Sobradillo V, Ancochea J. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax* 2009;64:863-8.
2. Morice RC, Peters EJ, Ryan MB, Putnam JB, Ali MK, Roth JA. Exercise testing in the evaluation of patients at high risk for complications from lung resection. *Chest* 1992;101:356-61.
3. Duque JL, Rami Porta R. Parámetros de riesgo en la cirugía del carcinoma broncogénico. *Arch Bronconeumol* 2007;43:143-9.
4. Lockwood P. The principles of predicting the risk of post-thoracotomy function-related complications in bronchial carcinoma. *Respiration* 1973;30:329-44.
5. Puente L, Ruíz Martín JJ. Las pruebas de esfuerzo en la cirugía de resección pulmonar. *Arch Bronconeumol* 2003;39:126-32.
6. Nici L. Mechanisms and measures of exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med*.2000;21:693-704.
7. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T, on behalf of the Kansai COPD Registry and Research Group in Japan. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest*.2002;121:1434-40.
8. Medical Research Council Working Party. Report of long-term oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet*. 1981;36:752-8.
9. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease. *Ann Intern Med*. 1980;93:391-8.
10. Landbo C, Prescott E, Lange P, Vestbo J, Almidal T. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:1856-61.
11. Casanova C, Cote C, De Torres JP, Aguirre-Jaime A, Marín JM, Pinto-Plata V, et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:591-7.
12. Oswald-Mammosser M, Weitzenblum E, Quoix E, Moser G, Chaouat A, Charpentier Cl. Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure. *Chest*. 1995;107:1193-8.
13. Burgess MI, Mogulkoc N, Bright-Thomas RJ, Bishop P, Egan JJ, Ray SG. Comparison of echocardiographic markers of right ventricular function in determining prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Soc Echocardiogr*. 2002;15:633-9.

14. Soler Cataluña JJ, Martínez García MA. Factores pronósticos de la EPOC. Arch Bronconeumol 2007;43:680-91.
15. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease. Role of exercise capacity and health status. Am J Respir Crit Care Med 2003;167:544-9.
16. Benzo R, Kelley GA, Recchi L, Hofman A, Scirba F. Complications of lung resection and exercise capacity: a meta-analysis. Respir Med 2007;101:1790-7.
17. Pate P, Tenholder MF, Griffin JP, Eastridge CE, Weiman DS. Preoperative assessment of the high-risk patient for lung resection. Ann Thorac Surg. 1996;61:1494-500.
18. Smith TP, Kinasewitz GT, Tucker WY, Spillers WP, George RB. Exercise capacity as a predictor of post-thoracotomy morbidity. Am Rev Respir Dis 1984;129:730-4.
19. Eugene J, Brown SE, Light RW, Milne NE, Stemmer EA. Máximum oxygen consumption: a physiologic guide to pulmonary resection. Surg Forum 1982;33:260-2.
20. Bechard D, Wetstein L. Assessment of exercise oxygen consumption as preoperative criterion for lung resection. Ann Thorac Surg 1987;44:344-9.
21. Larsen RK, Svendsen UG, Milman N, Brenoe J, Petersen BN. Exercise testing in the preoperative evaluation of patients with bronchogenic carcinoma. Eur Respir J 1997;10:1559-65.
22. Torchio R, Gulotta C, Parvis M, Pozzi R, Giardino R, Borasio P, et al. Gas exchange threshold as a predictor of severe postoperative complications after lung resection in mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease. Monaldi Arch Chest Dis 1998;53:127-33.
23. Walsh GL, Morice RC, Putnam JB, Nesbitt JC, McMurtrey MJ, Ryan B, et al. Resection of lung cancer is justified in high risk patients selected by exercise oxygen consumption. Ann Thorac Surg 1994;58:704-1.
24. Loewen GM, Watson D, Kohman L, et al. Preoperative exercise VO₂ measurement for lung resection candidates: results of Cancer and Leukemia Group B Protocol 9238. J Thorac Oncol 2007;2:619-25.
25. Brunelli A, Belardinelli R, Refai M, et al.: Peak oxygen consumption during cardiopulmonary exercise test improves risk stratification in candidates to major lung resection. Chest 2008.
26. Colice GL, Shafazand S, Griffin JP, et al. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest 2007;132:Suppl.3,161S-77S.

27. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, Rocco G, Sculier JP, Varela G, Licker M, Ferguson MK, Faivre-Finn C, Huber RM, Clini EM, Win T, De Ruysscher D, Goldman L; European Respiratory Society and European Society of Thoracic Surgeons joint task force on fitness for radical therapy. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J*. 2009;34:17-41. Erratum in: *Eur Respir J*. 2009;34:782.
28. Poonyagariyagorn H, Mazzone PJ. Lung cancer: preoperative pulmonary evaluation of the lung resection candidate. *Semin Respir Crit Care Med* 2008;29:271-84.
29. Mahler, DA, Weinberg, DH, Wells, CK, et al The measurement of dyspnea: contents, interobserver agreement, and physiologic correlates of two new clinical indexes. *Chest* 1984;85:751-8.
30. Win T, Jackson A, Sharples L, Groves AM, Wells FC, Ritchie AJ, Laroche CM. Cardiopulmonary exercise tests and lung cancer surgical outcome. *Chest* 2005;127:1159-65.
31. Casan P. Fisiología y Biología respiratorias. 2007. Ergon. 758 páginas.
32. Basora Gallisà J, Martín Luján F, Donado-Mazarrón Romero A, Daniel Díez J. Pruebas funcionales respiratorias en atención primaria. Interpretación informatizada de espirometrías. *Medicina Clínica*. 1999. Volumen 6 - número 3. paginas 161.
33. Fisiología aplicada a la anestesiología 2005. Fundación Europea para la enseñanza de la Anestesiología en la formación continuada.
34. Marini JJ. Monitoring during mechanical ventilation. *Clinics Chest Med* 1988;9:73-100.
35. American Thoracic Society. Standardization of spirometry. 1994 update. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:1107-36.
36. Niewoehner DE. Structure-function relationships: the pathophysiology of airflow obstruction. En: Stockley R, Rennard S, Rabe K, Celli B, editors. *Chronic obstructive pulmonary disease*. Massachusetts: Blackwell Publishing Ltd. 2007; pag. 3-19.
37. Banner MJ, Jaeger MJ, Kirby RR. Components of the work of breathing and implications for monitoring ventilator dependent patients. *Crit Care Med* 1994;22:515-23.
38. Banner MJ, Kirgy RR, Blanch PB. Differentiating total work of breathing in its component parts. *Chest* 1996;109:1141-3.
39. Kirton OC, Banner MJ, Axelrod A. Detection of unsuspected imposed work of breathing: case report. *Crit Care Med* 1993;21:790-5.

40. Kirton OC, Dehaven CB, Morgan JP et al. Elevated imposed work of breathing masquerading as ventilador weaning intolerance. *Chest* 1995;108:1021-5.
41. Schiavello M; Ribes V, Palmesano L. *Fundamentos de Química*. 2003. Barcelona: Editorial Ariel, S.A.
42. Rogero, Abrahams; Antoine DuChamper, Alexander Planz (1987). *Modelos de predicción molecular para ingenieros*.
43. Hawgood S. Surfactant: composition, structure, and metabolism. In R. G. Crystal, J. B. West, E. R. Weilbel, and P. J. Barnes, editors. *The lung: Scientific Foundation*. Lippincott- Raven, Philadelphia 1996;557-71.
44. Olgún Contreras-G. Álvarez Fernández-R. Ba,z Saldaña y cols., Proteínas pulmonares asociadas a sustancias con actividad surfactante, *Rev. Inst. Nal. Enf. Resp. Méx*,1995;8:150-8.
45. Carmine G De Pasquale. Proteína surfactante tipo B en la insuficiencia cardiaca crónica: un examen de la barrera alveolocapilar. *Rev Esp Cardiol* 2009;62:117-9.
46. Hermans C, Bernard A. Lung epithelium-specific proteins. Characteristics and potential applications as markers. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:646-78.
47. Doyle IR, Nicholas TE, Bersten AD. Partitioning lung and plasma proteins: circulating surfactant proteins as biomarkers of alveolocapillary permeability. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1999;26:185-97.
48. West John B. intercambio gaseoso. En: *Fisiopatología pulmonar*, segunda edición. Editorial Médica Panamericana, 1989:25-43.
49. Murray JF: *The Normal Lung: The Basis for Diagnosis and Treatment of Pulmonary Disease*. Philadelphia, WB Saunders, 1976.
50. Finch CA, Lenfant C. Oxygen transport in man. *N Engl J Med* 1972;286:407-11.
51. Severinghaus JW. Blood gas calculator. *J Appl Physiol* 1966;21:1108-13.
52. Thomas HM, Lefrak SS, Irwin RS, Fritts HW, Caldwell PB. The oxyhemoglobin dissociation curve in health and disease. Role of 2,3-diphosphoglycerate. *Am J Med* 1974;57:331-48.
53. BTS guidelines: guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. *Thorax* 2001;56:89-108.
54. American College of Chest Physicians. Preoperative pulmonary function testing. *Ann Intern Med* 1990;112:793-4.

55. Roca J, Burgos F, Casan P, et al. Recomendaciones SEPAR. Normativa sobre la prueba de ejercicio cardiopulmonar. Barcelona: Doyma, 1999.
56. Guyton. Tratado de fisiología médica. Octava edición. Fisiología del deporte. Pag 982-4.
57. Firman GO. Cátedra Nº1 de fisiología humana. Fisiología del ejercicio. www.intermedicina.com.
58. European Respiratory Society Taskforce Document. Clinical exercise testing with reference to lung diseases: indications, standardization and interpretation strategies. *Eur Respir J* 1997;10:2662-89.
59. Bagg LR. The 12 min walking distance; its use in the preoperative assessment of patients with bronchial carcinoma before lung resection. *Respiration* 1984;46:342-5.
60. McGavin CR, Rupta SP, McHardy GJR. Twelve-minute walking test for assessing disability in chronic bronchitis. *BMJ* 1976;1:822-340.
61. Agusti. Medical. EPOC Agusti 2007. Pag:230-3.
62. Vilaró i Casamitjana J. Tesis Doctoral. Evaluación clínica de la capacidad de ejercicio en la enfermedad obstructiva crónica.
63. Conconi F, Ferrari M, Ziglio PG, Droghetti P, Codeca L. Determination of the anaerobic threshold by a noninvasive field test in runners. *J Appl Physiol* 1982;52:869-73.
64. Conconi F, Grazi G, Casoni I, Guglisimi G, Borsetto C, Ballarin E, et al. The Conconi test: methodology after 12 years of application. *Int J Sports Med*, 1996;17:509-19.
65. Fisiología del ejercicio. www.biolancet.com.
66. Charlesworth A, Stanton A, Glantz. Smoking in the Movies Increases Adolescent Smoking: A Review. *Pediatrics* 2005;116:1516-28.
67. Dalton MA, Sargent JD, Beach ML, et al. Effect of viewing smoking in movies on adolescent smoking initiation: a cohort study. *Lancet* 2003;362:281-5.
68. Glantz SA. Smoking in the movies: a major problem and a real solution. *Lancet* 2003;362:258-9.
69. Sociedad Española de Especialistas en Tabaquismo. www.sedet.es.
70. Instituto Nacional de Estadística. www.ine.com.
71. Organización Mundial de la Salud. www.OMS.org

72. Lundbäck B, Lindberg A, Lindström M, Ronmark E, Jonsson AC, Jonsson E. Not 15 but 50% of smokers develop COPD? Report from the obstructive lung disease in Northern Sweden studies. *Respir Med* 2003;97:115-22.
73. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS, GOLD Scientific Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1256-76.
74. Peces-Barba G, Barbera JA, Agustí A, Casanova C, Casas A, Izquierdo JL et al. Guía clínica SEPAR-ALAT de diagnóstico y tratamiento de la EPOC. *Arch Bronconeumol* 2008;44:271-81.
75. Abal Arca J, Parente Lamelas I, Almazan Ortega R, Blanco Pérez J, Toubes Navarro ME, Marcos Velásquez P. Cáncer de pulmón y EPOC: una asociación frecuente. *Arch Bronconeumol* 2009;45:502-7.
76. Skillrud DM, Offord KP, Miller RD. Higher risk of lung cancer in chronic obstructive pulmonary disease. A prospective, matched, controlled study. *Ann Intern Med* 1986;105:503-7.
77. Kuller LH, Ockene J, Meilahn E, Svendsen KH. Relation of forced expiratory volume in one second (FEV₁) to lung cancer mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *Am J Epidemiol* 1990;132:265-74.
78. Nomura A, Stemmermann GN, Chyou PH, Marcus EB, Buist AS. Prospective study of pulmonary function and lung cancer. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:307-11.
79. Mayne ST, Buenconsejo J, Janerich DT. Previous lung disease and risk of lung cancer among men and women nonsmokers. *Am J Epidemiol* 1999;149:13-20.
80. Mannino DM, Aguayo SM, Petty TL, Redd SC. Low lung function and incident lung cancer in the United States: data from the First National Health and Nutrition Examination Survey follow up. *Arch Intern Med* 2003;163:1475-80.
81. Papi A, Casoni G, Caramori G, Guzzinati I, Boschetto P, Ravenna F, et al. COPD increases the risk of squamous histological subtype in smokers who develop non-small cell lung carcinoma. *Thorax* 2004;59:679-81.
82. Tockman MS, Anthonisen NR, Wright EC, Donithan MG. Airways obstruction and the risk for lung cancer. *Ann Intern Med* 1987;106:512-18.
83. Miravet L, Paradís A, Peláez S, Arnal M, Cabades F. Evolución del carcinoma broncopulmonar en el norte de la provincia de Castellón, 1993–2002. *Arch Bronconeumol* 2004;40:553-7.

84. Sánchez de Cos J, Disdier C, Corral J, Riesco JA, Sojo MA, Masa JF. Supervivencia global a largo plazo en el cáncer de pulmón. Análisis de una serie de 610 pacientes no seleccionados. *Arch Bronconeumol* 2004;40:268-74.
85. National Cancer Institute. SEER. Cancer Statistics Review 1975-2001, Bethesda, 2005. www.statecancerprofiles.cancer.gov.
86. Gómez Sebastián G, Güell Rous R, González Valencia A, Fibla Alfara JJ, Estrada Saló G, León González C. Influencia de un programa de rescate en la decisión quirúrgica en pacientes con carcinoma broncogénico y EPOC. *Arch Bronconeumol* 2007;43:262-6.
87. Duque JL, Rami Porta R, Almaraz A, Castanedo M, Freixinet J, Fernández de Rota A y Grupo Cooperativo de Carcinoma Broncogénico SEPAR (GCCB-S). Parámetros de riesgo en la cirugía del carcinoma broncogénico. *Arch Bronconeumol* 2007;43:143-9.
88. Sekine Y, Behnia M, Fujisawa T. Impact of COPD on pulmonary complications and on long-term survival of patients undergoing surgery for NSCLC. *Lung Cancer* 2002;37:95-101.
89. Grupo Cooperativo de Carcinoma Broncogénico de SEPAR (GCCB-S). Cirugía del carcinoma broncogénico en España. Estudio descriptivo. *Arch Bronconeumol* 1995;31:303-9.
90. A report of the Surgeon General. Washington DC: Surgeon General's Advisory Committee on Smoke and Health. US Government Printing Office, 1979.
91. Gerhardsson de Verdier M. The Big Three Concept. A Way to Tackle the Health Care Crisis?. *The Proceedings of the American Thoracic Society* 2008;5:800-5.
92. Turato G, Zuin R, Miniati M, Baraldo S, Rea F, Beghe B, Monti S, Formichi B, Boschetto P, Harari S, et al. Airway inflammation in severe chronic obstructive pulmonary disease: relationship with lung function and radiologic emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:105-10.
93. Saetta M, Di Stefano A, Turato G, Facchini FM, Corbino L, Mapp CE, Maestrelli P, Ciaccia A, Fabbri LM. CD8 T-lymphocytes in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:822-26.
94. Cohen BH. Is pulmonary dysfunction the common denominator for the multiple effects of cigarette smoking? *Lancet* 1978;2:1024-7.
95. Cohen BH, Diamond EL, Graves CG, Kreiss P, Levy DA, Menkes HA, Permutt S, Quaskey S, Tockman MS. A common familial component in lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1977;2:523-6.

96. Lindberg A, Jonsson AC, Ronmark E, Lundgren R, Larsson LG, Lundback B. Ten-year cumulative incidence of COPD and risk factors for incident disease in a symptomatic cohort. *Chest* 2005;127:1544-52.
97. Guerra S, Sherrill DL, Venker C, Ceccato CM, Halonen M, Martinez FD. Chronic bronchitis before age 50 years predicts incident airflow limitation and mortality risk. *Thorax* 2009;64:894-900.
98. WHO atlas of smoking worldwide 2003. www.who.org.
99. Cerveri I, Accordini S, Verlato G, Corsico A, Zoia MC, Casali L, et al. Variations in the prevalence across countries of chronic bronchitis and smoking habits in young adults. *Eur Respir J* 2001;18:85-92.
100. Young RP, Hopkins RJ, T de Navidad, Negro PN, Metcalf P, Gamble GD. COPD prevalence is increased in lung cancer, independent of age, sex and smoking history. *Eur Respir J* 2009;34:380-6.
101. American Thoracic Society. Cigarette smoking and health. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:861-5.
102. Vardulaki KA, Walker NM, Day NE, Duffy SW, Ashton HA, Scott RA. Quantifying the risks of hypertension, age, sex and smoking in patients with abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg* 2000;87:195-200.
103. Hart CL, Hole DJ, Smith GD. Risk factors and 20-year stroke mortality in men and women in the Renfrew/Paisley study in Scotland. *Stroke* 1999;30:1999-2007.
104. Hayden, McRobbie, Simon, Thornley. La importancia de tratar la dependencia tabáquica. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:620-8.
105. Lavi S, Prasad A, Yang EH, Mathew V, Simari RD, Rihal CS, et al. Smoking is associated with epicardial coronary endothelial dysfunction and elevated white blood cell count in patients with chest pain and early coronary artery disease. *Circulation* 2007;115:2621-7.
106. 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;86:699-702.
107. Villablanca AC, McDonald JM, Rutledge JC. Smoking and cardiovascular disease. *Clin Chest Med* 2000;21:159-72.

108. Willett WC, Green A, Stampfer MJ, Speizer FE, Colditz GA, Rosner B, Monson RR, Stason W, Hennekens CH. Relative and absolute excess risks of coronary heart disease among women who smoke cigarettes. *N Engl J Med* 1987;317:1303-9.
109. Teo KK, Ounpuu S, Hawken S, Pandey MR, Valentin V, Hunt D, et al. Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case-control study. *Lancet* 2006;368:647-58.
110. Wannamethee G, Shaper AG, Macfarlane PW, Walker M. Risk factors for sudden cardiac death in middle-aged British men. *Circulation* 1995;91:1749-56.
111. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, et al. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006;37:1583-633.
112. Hooi JD, Stoffers HE, Kester AD, Rinkens PE, Kaiser V, Van Ree JW, et al. Risk factors and cardiovascular diseases associated with asymptomatic peripheral arterial occlusive disease. The Limburg PAOD Study. *Peripheral Arterial Occlusive Disease. Scand J Prim Health Care* 1998;16:177-82.
113. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG, et al. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease. *Int Angiol* 2007;26:81-157.
114. Critchley J, Capewell S. Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(1):CD003041.
115. Heeringa J, Kors JA, Hofman A, van Rooij FJ, Witteman JC. Cigarette smoking and risk of atrial fibrillation: the Rotterdam Study. *Am Heart J* 2008;156:1163-9.
116. Arnson Y, Shoenfeld Y, Amital H. Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity. *J Autoimmun* 2009;12:28.
117. Klareskog L, Padyukov L, Alfredsson L. Smoking as a trigger for inflammatory rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:49-54.
118. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, Källberg H, Bengtsson C, Grunewald J, Rönnelid J, Harris HE, Ulfgren AK, Rantapää-Dahlqvist S, Eklund A, Padyukov L, Alfredsson L. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum* 2006;54:38-46.

119. Harel-Meir M, Sherer Y, Shoenfeld Y. Tobacco smoking and autoimmune rheumatic diseases. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007;3:707-15.
120. 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;17:1-60.
121. Woloshin S, Schwartz LM, Welch HG. The risk of death by age, sex, and smoking status in the United States: putting health risks in context. *J Natl Cancer Inst* 2008 Jun.
122. Godtfredsen NS, Lam TH, Hansel TT, Leon ME, Gray N, Dresler C, Burns DM, Prescott E, Vestbo J. COPD-related morbidity and mortality after smoking cessation: status of the evidence. *Eur Respir J* 2008;32:844-53.
123. Hunter KA, Garlick PJ, Broom I, Anderson SE, McNurlan MA. Effects of smoking and abstinence from smoking on fibrinogen synthesis in humans. *Clin Sci* 2001;100:459-65.
124. Eliasson B, Hjalmarson A, Kruse E, Landfeldt B, Westin A. Effect of smoking reduction and cessation on cardiovascular risk factors. *Nicotine & Tobacco Research* 2001;3:249-55.
125. Terres W, Becker P, Rosenberg A. Changes in cardiovascular risk profile during the cessation of smoking. *Am J Med* 1994;97:242-9.
126. Morita H, Ikeda H, Haramaki N, Eguchi H, Imaizumi T. Only two-week smoking cessation improves platelet aggregability and intraplatelet redox imbalance of long-term smokers. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:589-94.
127. Rea TD, Heckbert SR, Kaplan RC, Smith NL, Lemaitre RN, Psaty BM. Smoking status and risk for recurrent coronary events after myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2002;137:494-500.
128. Robbins AS, Manson JE, Lee IM, Satterfield S, Hennekens CH. Cigarette smoking and stroke in a cohort of U.S. male physicians. *Ann Intern Med* 1994;120:458-62.
129. Jonason T, Bergstrom R. Cessation of smoking in patients with intermittent claudication. Effects on the risk of peripheral vascular complications, myocardial infarction and mortality. *Acta Med Scand* 1987;221:253-60.
130. Mason DP, Subramanian S, Nowicki ER, Grab JD, Murthy SC, Rice TW, Blackstone EH. Impact of smoking cessation before resection of lung cancer: a Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery Database study. *Ann Thorac Surg* 2009;88:362-70.
131. Chapman KR, Mannino DM, Soriano JB, Vermeire PA, Buist AS, Thun MJ, et al. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006;27:188-207.

132. Halbert RJ, Isonaka S, George D, Iqbal A. Interpreting COPD prevalence estimates: what is the true burden of disease? *Chest* 2003;123:1684-92.
133. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and metaanalysis. *Eur Respir J* 2006;28:523-32.
134. Soriano JB, Maier WC, Egger P, Visick G, Thakrar B, Sykes J, et al. Recent trends in physician diagnosed COPD in women and men in the UK. *Thorax* 2000;55:789-94.
135. Sterk PJ. Let's not forget: the GOLD criteria for COPD are based on post-bronchodilator FEV₁. *Eur Respir J* 2004;23:497-8.
136. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:532-55.
137. Soriano JB, Miravittles M. Datos epidemiológicos de EPOC en España. *Arch Bronconemol* 2007;43:2-9.
138. Hardie JA, Buist AS, Vollmer WM, Ellingsen I, Bakke PS, Morkve O. Risk of over-diagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers. *Eur Respir J* 2002;20:1117-22.
139. Menezes AM, Victora CG, Pérez Padilla R, The PLATINO Team. The Platino project: methodology of a multicenter prevalence survey of chronic obstructive pulmonary disease in major Latin American cities. *BMC Med Res Methodol* 2004;4:15-8.
140. Buist AS, Vollmer WM, Sullivan SD, Weiss KB, Lee TA, Menezes AM, et al. The Burden of Obstructive Lung Disease Initiative (BOLD): rationale and design. *COPD* 2005;2:277-83.
141. Sobradillo-Peña V, Miravittles M, Jiménez CA, Gabriel R, Viejo JL, Masa JF, et al. Estudio Epidemiológico de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica en España (IBERPOC): prevalencia de síntomas respiratorios crónicos y limitación del flujo aéreo. *Arch Bronconeumol* 1999;35:159-66.
142. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, Gibson J, Howard P, et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 1995;8:1398-420.
143. Soriano JB, Ancochea J, Miravittles M, García-Río F, Duran E, Muñoz L, Jiménez-Ruiz CA, Masa JF, Viejo JL, Villasante C, Fernández-Fau L, Sánchez G, Sobradillo-Peña V. Recent trends in COPD prevalence in Spain: a repeated cross-sectional survey 1997-2007. *Eur Resp J* 2009;8.

- 144.Price D, Crockett A, Arne M, Garbe B, Jones RC, Kaplan A, Langhammer A, Williams S, Yawn BP. Spirometry in primary care case-identification, diagnosis and management of COPD. *Prim Care Respir J* 2009;18:216-23.
- 145.MacNee W, Viegi G, Kamel N. New opportunities for respiratory research in Europe: FP7. *Eur Respir J* 2007;29:223-5.
- 146.Romano PS, Mark DH. Patient and hospital characteristics related to in-hospital mortality after lung cancer resection. *Chest* 1992;101:1332-7.
- 147.Olsen GN, Block AJ, Tobias JA. Prediction of postpneumonectomy pulmonary function using quantitative macroaggregate lung scanning. *Chest* 1974;66:13-6.
- 148.Bates M. Results of surgery for bronchial carcinoma in patients aged 70 and over. *Thorax* 1970;25:77-8.
- 149.Bernet F, Brodbeck R, Guenin MO, Schupfer G, Habicht JM, Stulz PM, Carrel TP. Age does not influence early and late tumor-related outcome for bronchogenic carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2000;69:913-8.
- 150.Roxburgh JC, Thompson J, Goldstraw P. Hospital mortality and long-term survival after pulmonary resection in the elderly. *Ann Thorac Surg* 1991;51:800-3.
- 151.Jaklitsch MT, Mery CM, Audisio RA. The use of surgery to treat lung cancer in elderly patients. *Lancet Oncol* 2003;4:463-71.
- 152.Massard G, Moog R, Wihlm JM, Kessler R, Dabbagh A, Lesage A, et al. Bronchogenic cancer in the elderly: Operative risk and long-term prognosis. *Thorac Cardiovasc Surgeon* 1996;44:40-5.
- 153.Naunheim KS, Kesler KA, D'Orazio SA, Fiore AC, Judd DR. Lung cancer surgery in the octogenarian. *Eur J Cardiothorac Surg* 1994;8:453-6.
- 154.Jaklitsch MT, Mery CM, Audisio RA. The use of surgery to treat lung cancer in elderly patients. *Lancet Oncol* 2003;4:463-71.
- 155.Brown JS, Eraut D, Trask C, Davison AG. Age and the treatment of lung cancer. *Thorax* 1996;51:564-8.
- 156.Nugent WC, Edney MT, Hammerness PG, Dain BJ, Maurer LH, Rigas JR. Non-small cell lung cancer at the extremes of age: impact on diagnosis and treatment. *Ann Thorac Surg* 1997;63:193-7.

157. de Perrot M, Licker M, Raymond MA, Robert J, Spiliopoulos A. Influence of age on operative mortality and long-term survival after lung resection for bronchogenic carcinoma. *Eur Respir J* 1999;14:419-22.
158. Ishida T, Yokoyama H, Kaneko S, Sugio K, Sugimachi K. Long-term results of operation for non-small cell lung cancer in the elderly. *Ann Thorac Surg* 1990 50:919-22.
159. Morandi U, Stefani A, Golinelli M, Ruggiero C, Brandi L, Chiapponi A, Santi C, Lodi R. Results of surgical resection in patients over the age of 70 years with non small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;11:432-9.
160. Pagni S, McKelvey A, Riordan C, Federico JA, Ponn RB. Pulmonary resection for malignancy in the elderly: is age still a risk factor? *Eur J Cardiothorac Surg* 1998;14:40-4.
161. Shirakusa T, Tsutsui M, Iriki N, Matsuba K, Saito T, Minoda S, Iwasaki T, Hirota N, Kuono J. Results of resection for bronchogenic carcinoma in patients over the age of 80. *Thorax* 1989;44:189-91.
162. Varela G, Roca R, Bagaert M, Larru E, Toledo J. Toracotomía por carcinoma broncogénico en pacientes mayores de 70 años. *Arch Bronconeumol* 1988;24:67-72.
163. Breyer RH, Zippe C, Pharr WF, Jensik RJ, Kittle CF, Faber LP. Thoracotomy in patients over age seventy years: ten-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981;81:187-93.
164. Errett LE, Wilson J, Chiu RC, Munro DD. Wedge resection as an alternative procedure for peripheral bronchogenic carcinoma in poor-risk patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985;90:656-61.
165. Hoffmann TH, Ransdell HT. Comparison of lobectomy and wedge resection for carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980;79:211-7.
166. Harviel JD, McNamara JJ, Straehley CJ. Surgical treatment of lung cancer in patients over the age of 70 years. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978;75:802-5.
167. Nagasaki F, Flehinger BJ, Martini N. Complications of surgery in the treatment of carcinoma of the lung. *Chest* 1982;82:25-9.
168. Gallant S. *Neural Network Learning and Expert Systems*. Cambridge, Massachusetts: MIT Press, 1993.
169. Ginsberg RJ, Hill LD, Eagan RT, Thomas P, Mountain CF, Deslauriers J, Fry WA, Butz RO, Goldberg M, Waters PF, et al. Modern thirty-day operative mortality for surgical resections in lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983;86:654-8.

170. Whittle J, Steinberg EP, Anderson GF, Herbert R. Use of Medicare claims data to evaluate outcomes in elderly patients undergoing lung resection for lung cancer. *Chest* 1991;100:729-34.
171. Massard G, Moog R, Wihlm JM, Kessler R, Dabbagh A, Lesage A, Roeslin N, Morand G. Bronchogenic cancer in the elderly: operative risk and long-term prognosis. *Thorac Cardiovasc Surg* 1996;44:40-5.
172. Sullivan V, Tran T, Holmstrom A, Kuskowski M, Koh P, Rubins JB, Kelly RF. Advanced age does not exclude lobectomy for non-small cell lung carcinoma. *Chest* 2005;128:2671-6.
173. Cerfolio RJ, Bryant AS. Survival and outcomes of pulmonary resection for non-small cell lung cancer in the elderly: a nested case-control study. *Ann Thorac Surg* 2006;82:424-9; discussion 429-30.
174. Goldstraw P. Age does not influence early and late tumor-related outcome after surgery for bronchogenic carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2000;69:678-9.
175. Oliaro A, Leo F, Filosso PL, Rena O, Parola A, Maggi G. Resection for bronchogenic carcinoma in the elderly. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1999;40:715-9.
176. Thomas P, Piraux M, Jacques LF, Gregoire J, Bedard P, Deslauriers J. Clinical patterns and trends of outcome of elderly patients with bronchogenic carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998;13:266-74.
177. Osaki T, Shirakusa T, Kodate M, Nakanishi R, Mitsudomi T, Ueda H. Surgical treatment of lung cancer in the octogenarian. *Ann Thorac Surg* 1994;57:188-92.
178. Deslauriers J, Ginsberg RJ, Piantadosi S, Fournier B. Prospective assessment of 30-day operative morbidity for surgical resections in lung cancer. *Chest* 1994;106:329S-30S.
179. Licker M, de Perrot M, Hohn L, Tschopp JM, Robert J, Frey JG, Schweizer A, Spiliopoulos A. Perioperative mortality and major cardio-pulmonary complications after lung surgery for non-small cell carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;15:314-9.
180. Bernal M. Incremento del cáncer de pulmón en mujeres. *Med Clin* 2002;119:435-6.
181. Baldini EH, Strauss GM. Women and lung cancer: waiting to exhale. *Chest* 1997;112(4 Suppl):229S-34S.
182. Bernal M., Gómez G., Gómez F. Incremento notable del cáncer de pulmón en mujeres españolas desde el año 2000. *Oncología* 2005;28:28-33.
183. Damhuis RA, Schutte PR. Resection rates and postoperative mortality in 7,899 patients with lung cancer. *Eur Respir J* 1996;9:7-10.

184. Crocetti E, Capocaccia R, Casella C, Guzzinati S, Ferretti S, Rosso S, Sacchettini C, Spitale A, Stracci F, Tumino R. Network of the Italian Cancer Registries (AIRT). Population-based incidence and mortality cancer trends (1986-1997) from the network of Italian cancer registries. *Eur J Cancer Prev* 2004;13:287-95.
185. Crocetti E, Paci E, Miccinesi G, Costantini AS, Zappa M. Time trends in cancer incidence and mortality in central Italy. *Eur J Cancer Prev* 2002;11:387-95.
186. Crocetti E, Capocaccia R, Casella C, Ferretti S, Guzzinati S, Rosso S, Sacchettini C, Spitale A, Stracci F, Tumino R. Cancer trends in Italy: figures from the cancer registries (1986-1997). *Epidemiol Prev* 2004;28:1-6.
187. Swerdlow AJ, dos Santos Silva I, Reid A, Qiao Z, Brewster DH, Arrundale J. Trends in cancer incidence and mortality in Scotland: description and possible explanations. *Br J Cancer* 1998;77:1-54.
188. Siesling S, van Dijck JA, Visser O, Coebergh JW. Working Group of The Netherlands Cancer Registry. Trends in incidence of and mortality from cancer in The Netherlands in the period 1989-1998. *Eur J Cancer* 2003;39:2521-30.
189. Remontet L, Esteve J, Bouvier AM, Grosclaude P, Launoy G, Menegoz F, Exbrayat C, Tretare B, Carli PM, Guizard AV, Troussard X, Bercelli P, Colonna M, Halna JM, Hedelin G, Mace-Lesec'h J, Peng J, Buemi A, Velten M, Jouglu E, Arveux P, Le Bodic L, Michel E, Sauvage M, Schvartz C, Faivre J. Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2003;1:3-30.
190. Peto R, Darby S, Deo H, Silcocks P, Whitley E, Doll R. Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. *BMJ* 2000;321:323-9.
191. Hakulinen T, Andersen A, Malker B, Pukkala E, Schou G, Tulinius H. Trends in cancer incidence in the Nordic countries. A collaborative study of the five Nordic Cancer Registries. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand Suppl* 1986;288:1-151.
192. Bray F, Tyczynski JE, Parkin DM. Going up or coming down? The changing phases of the lung cancer epidemic from 1967 to 1999 in the 15 European Union countries. *Eur J Cancer* 2004;40:96-125.
193. Alexiou C, Onyeaka CV, Beggs D, Akar R, Beggs L, Salama FD, Duffy JP, Morgan WE. Do women live longer following lung resection for carcinoma? *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21:319-25.

- 194.Hsu LH, Chu NM, Liu CC, Tsai SY, You DL, Ko JS, Lu MC, Feng AC. Sex-associated differences in non-small cell lung cancer in the new era: is gender an independent prognostic factor? *Lung Cancer* 2009;66:262-7.
- 195.Visbal AL, Williams BA, Nichols FC 3rd, Marks RS, Jett JR, Aubry MC, Edell ES, Wampfler JA, Molina JR, Yang P. Gender differences in non-small-cell lung cancer survival: an analysis of 4,618 patients diagnosed between 1997 and 2002. *Ann Thorac Surg* 2004;78:209-15; discussion 215.
- 196.Shafer D, Albain K. Lung cancer outcomes in women. *Semin Oncol* 2009;36:532-41.
- 197.Freedman ND, Leitzmann MF, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CC. Cigarette smoking and subsequent risk of lung cancer in men and women: analysis of a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2008;9:649-56.
- 198.Duque JL, Ramos G, Castrodeza J, Cerezal J, Castanedo M, Yuste MG, Heras F. Early complications in surgical treatment of lung cancer: a prospective, multicenter study. Grupo Cooperativo de Carcinoma Broncogenico de la Sociedad Espanola de Neumologia y Cirugia Toracica. *Ann Thorac Surg* 1997;63:944-50.
- 199.Janssen-Heijnen ML, Schipper RM, Razenberg PP, Crommelin MA, Coebergh JW. Prevalence of co-morbidity in lung cancer patients and its relationship with treatment: a population-based study. *Lung Cancer* 1998;21:105-13.
- 200.López-Encuentra A, Bronchogenic Co-operative Group. Comorbidity inoperable lung cancer: a multicenter descriptive study on 2992 patients. *Lung Cancer* 2002;35:263-9.
- 201.López-Encuentra A, Astudillo J, Cerezal J, Gonzalez-Aragoneses F, Novoa N, Sánchez-Palencia A; Bronchogenic Carcinoma Cooperative Group of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (GCCB-S). , Prognostic value of chronic obstructive pulmonary disease in 2994 cases of lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27:8-13.
- 202.Leo F, Venissac N, Pop D, Solli P, Filosso P, Minniti A, Radice D, Mouroux J, Spaggiari L, Pastorino U, Jougon J, Velly JF, Oliaro A. Postoperative exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Does it exist? *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;33:424-9.
- 203.Sekine Y, Yamada Y, Chiyo M, Iwata T, Nakajima T, Yasufuku K, Suzuki M, Fujisawa T. Association of chronic obstructive pulmonary disease and tumor recurrence in patients with stage IA lung cancer after complete resection. *Ann Thorac Surg* 2007;84:946-50.
- 204.Mittman C. Assessment of operative risk in thoracic surgery. *Am Rev Respir Dis* 1961;84:197-207.

205. Von Knorring J, Lepantalo M, Lindgren L, Lindfors O. Cardiac arrhythmias and myocardial ischemia after thoracotomy for lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1992;53:642-7.
206. Bisson A, Stern M, Caubarrere I. Preparation of high-risk patients for major thoracic surgery. *Chest Surg Clin N Am* 1998;8:541-55.
207. Eagle KA, Brundage BH, Chaitman BR, Ewy GA, Fleisher LA, Hertzner NR, Leppo JA, Ryan T, Schlant RC, Spencer WH, Spittell JA, Twiss RD, Ritchie JL, Cheitlin MD, Gardner TJ, Garson A, Lewis RP, Gibbons RJ, O'Rourke RA, Ryan TJ. Guidelines for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). *J Am Coll Cardiol* 1996;27:910-48.
208. Asamura H, Naruke T, Tsuchiya R, Goya T, Kondo H, Suemasu K. What are the risk factors for arrhythmias after thoracic operations? A retrospective multivariate analysis of 267 consecutive thoracic operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106:1104-10.
209. Harpole DH, Liptay MJ, DeCamp MM, Jr., Mentzer SJ, Swanson SJ, Sugarbaker DJ. Prospective analysis of pneumonectomy: risk factors for major morbidity and cardiac dysrhythmias. *Ann Thorac Surg* 1996;61:977-82.
210. Yano T, Yokoyama H, Fukuyama Y, Takai E, Mizutani K, Ichinose Y. The current status of postoperative complications and risk factors after a pulmonary resection for primary lung cancer. A multivariate analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;11:445-9.
211. Amar D, Burt M, Reinsel RA, Leung DH. Relationship of early postoperative dysrhythmias and long-term outcome after resection of non-small cell lung cancer. *Chest* 1996;110:437-9.
212. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, Salvatici M, Veronesi G, Veglia F, Fiorentini C, Spaggiari L, Cipolla CM. Increased perioperative N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels predict atrial fibrillation after thoracic surgery for lung cancer. *Circulation* 2007;115:1339-44.
213. Salvatici M, Cardinale D, Spaggiari L, Veglia F, Tedesco CC, Solli P, Cipolla CM, Zorzino L, Passerini R, Riggio D, Cassatella MC, Sandri MT. Atrial fibrillation after thoracic surgery for lung cancer: use of a single cut-off value of N-terminal pro-B type natriuretic peptide to identify patients at risk. *Biomarkers* 2009;24.
214. Bolliger CT, Perruchoud AP. Functional evaluation of the lung resection candidate. *Eur Respir J* 1998;11:198-212.
215. Foster ED, Davis KB, Carpenter JA, Abele S, Fray D. Risk of noncardiac operation in patients with defined coronary disease: The Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry experience. *Ann Thorac Surg* 1986;41:42-50.

216. Jaroszewski DE, Huh J, Chu D, Malaisrie SC, Riffel AD, Gordon HS, Wang XL, Bakaeen F. Utility of detailed preoperative cardiac testing and incidence of post-thoracotomy myocardial infarction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135:648-55.
217. Katsuragawa S, Doi K, MacMahon H, Monnier-Cholley L, Ishida T, Kobayashi T. Classification of normal and abnormal lungs with interstitial diseases by rule-based method and artificial neural networks. *J Digit Imaging* 1997;10:108-14.
218. Hansen LA, Prakash UB, Colby TV. Pulmonary complications in diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc* 1989;64:791-9.
219. Ferguson MK, Reeder LB, Mick R. Optimizing selection of patients for major lung resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109:275-81.
220. Dempsey DT, Mullen JL, Buzby GP. The link between nutritional status and clinical outcome: can nutritional intervention modify it? *Am J Clin Nutr* 1988;47:352-6.
221. Gibbs J, Cull W, Henderson W, Daley J, Hur K, Khuri SF. Preoperative serum albumin level as a predictor of operative mortality and morbidity: results from the National VA Surgical Risk Study. *Arch Surg* 1999;134:36-42.
222. Rich MW, Keller AJ, Schechtman KB, Marshall WG, Kouchoukos NT. Increased complications and prolonged hospital stay in elderly cardiac surgical patients with low serum albumin. *Am J Cardiol* 1989;63:714-8.
223. Busch E, Verazin G, Antkowiak JG, Driscoll D, Takita H. Pulmonary complications in patients undergoing thoracotomy for lung carcinoma. *Chest*. 1994;105:760-6.
224. Jagoe RT, Goodship TH, Gibson GJ. The influence of nutritional status on complications after operations for lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2001;71: 936-43.
225. Jagoe RT, Goodship TH, Gibson GJ. Nutritional status of patients undergoing lung cancer operations. *Ann Thorac Surg*. 2001;71:929-35.
226. Bianchi RC, de Souza JN, Giaciani Cde A, Hoehr NF, Toro IF. Prognostic factors for complications following pulmonary resection: pre-albumin analysis, time on mechanical ventilation, and other factors. *J Bras Pneumol* 2006;32:489-94.
227. Win T, Ritchie AJ, Wells FC, Laroche CM. The incidence and impact of low body mass index on patients with operable lung cancer. *Clin Nutr* 2007;26:440-3.
228. Nakagawa, M, Tanaka, H, Tsukuma, H, et al. Relationship between the duration of the preoperative smoke-free period and the incidence of postoperative pulmonary complications after pulmonary surgery. *Chest* 2001;120,705-10.

229. Vaporciyan AA, Merriman KW, Ece F, et al. Incidence of major pulmonary morbidity after pneumonectomy: association with timing of smoking cessation. *Ann Thorac Surg* 2002;73:420-5; discussion 5-6.
230. Buist AS, Sexton GJ, Nagy JM, et al. The effect of smoking cessation and modification on lung function. *Am Rev Respir Dis* 1976;114:115-22.
231. Bode FR, Dosman J, Martin RR, et al. Reversibility of pulmonary function abnormalities in smokers. *Am J Med* 1975;59:43-52.
232. Warner MA, Offord KP, Warner ME, et al. Role of preoperative cessation of smoking and other factors in postoperative pulmonary complications: a blinded prospective study of coronary artery bypass patients. *Mayo Clin Proc* 1989;64:609-16.
233. Bluman LG, Mosca L, Newman N, et al. Preoperative smoking habits and postoperative pulmonary complications. *Chest* 1998;113:883-9.
234. Barrera R, Shi W, Amar D, Thaler HT, Gabovich N, Bains MS, White DA. Smoking and timing of cessation: impact on pulmonary complications after thoracotomy. *Chest*. 2005;127:1977-83.
235. Melendez JA, Fischer ME. Preoperative pulmonary evaluation of the thoracic surgical patient. *Chest Surg Clin N Am*. 1997;7:641-54.
236. Celli BR. What is the value of preoperative pulmonary function testing? *Med Clin North Am* 1993;77:309-25.
237. Zibrak JD, O'Donnell CR, Marton K. Indications for pulmonary function testing. *Ann Intern Med* 1990;112:763-71.
238. Kearney DJ, Lee TH, Reilly JJ, DeCamp MM, Sugarbaker DJ. Assessment of operative risk in patients undergoing lung resection. Importance of predicted pulmonary function. *Chest* 1994;105:753-9.
239. Turner SE, Eastwood PE, Cecins NM, et al. Physiologic responses to incremental and self-paced exercise in COPD. *Chest* 2004;126:766-73.
240. Boysen PG, Block AJ, Moulder PV. Relationship between preoperative pulmonary function tests and complications after thoracotomy. *Surg Gynecol Obstetr* 1981;52:813-5.
241. Markos J, Mullan BP, Hillman DR, Musk AW, Antico VF, Lovegrove FT, Carter MJ, Finucane KE. Preoperative assessment as a predictor of mortality and morbidity after lung resection. *Am Rev Respir Dis*. 1989;139:902-10.

242. Boushy SF, Billig DM, North LB, Helgason AH. Clinical course related to preoperative and postoperative pulmonary function in patients with bronchogenic carcinoma. *Chest* 1971;59:383-91.
243. Wernly JA, DeMeester TR, Kirchner PT, Myerowitz PD, Oxford DE, Golomb HM. Clinical value of quantitative ventilation-perfusion lung scans in the surgical management of bronchogenic carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1980;80:535-43.
244. Miller JI, Jr. Physiologic evaluation of pulmonary function in the candidate for lung resection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1993;105:347-51.
245. Datta D, Lahiri B. Preoperative evaluation of patients undergoing lung resection surgery. *Chest* 2003;123:2096-103.
246. Wyser C, Stulz P, Soler M et al. Prospective evaluation of an algorithm for the functional assessment of lung resection candidates. *Am J Resp Crit Care Med* 1999;159:1450-6.
247. Cander L. Physiologic assessment and management of the preoperative patient with pulmonary emphysema. *Am J Cardiol.* 1963;12:324-6.
248. Ferguson MK, Little L, Rizzo L, Popovich KJ, Glonek GF, Leff A, Manjoney D, Little AG. Diffusing capacity predicts morbidity and mortality after pulmonary resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;96:894-900.
249. Brunelli A, Refai MA, Salati M, Sabbatini A, Morgan-Hughes NJ, Rocco G. Carbon monoxide lung diffusion capacity improves risk stratification in patients without airflow limitation: evidence for systematic measurement before lung resection. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;29:567-70.
250. Ferguson MK, Vigneswaran WT. Diffusing capacity predicts morbidity after lung resection in patients without obstructive lung disease. *Ann Thorac Surg.* 2008;85:1158-64; discussion 1164-5.
251. Martin J, Ginsberg RJ, Abolhoda A, et al. Morbidity and mortality after neoadjuvant therapy for lung cancer: the risks of right pneumonectomy. *Ann Thorac Surg* 2001;72:1149-54.
252. Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilot D, et al. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II, and IIIa nonsmall-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:247-53.
253. Doddoli C, Thomas P, Thirion X, et al. Postoperative complications in relation with induction therapy for lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;20:385-90.

254. Roberts JR, Eustis C, Devore R, et al. Induction chemotherapy increases perioperative complications in patients undergoing resection for non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2001;72:885-8.
255. Stamatis G. Risks of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy. *Thorac Surg Clin* 2008;18:71-80.
256. Garrido P, Gonzalez-Larriba JL, Insa A, et al. Long-term survival associated with complete resection after induction chemotherapy in stage IIIA (N2) and IIIB (T4N0-1) non small-cell lung cancer patients: the Spanish Lung Cancer Group Trial 9901. *J Clin Oncol* 2007;25:4736-42.
257. Gilligan D, Nicolson M, Smith I, et al. Preoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of the MRC LU22/NVALT 2/EORTC 08012 multicentre randomised trial and update of systematic review. *Lancet* 2007;369:1929-37.
258. Van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE, et al. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. *J Nat Cancer Inst* 2007;99:442-50.
259. Albain KS, Swann RS, Rusch VR. Phase III study of concurrent chemotherapy and radiotherapy (CT/RT) versus CT/RT followed by surgical resection for stage IIIA (pN2) non-small cell lung cancer: outcomes update of North American Intergroup 0139 (RTOG 9309). *J Clin Oncol* 2005;23:7014.
260. Perrot E, Guibert B, Mulsant P, et al. Preoperative chemotherapy does not increase complications after non-small cell lung cancer resection *Ann Thorac Surg* 2005;80:423-7.
261. Leo F, Sollie P, Spaggiari L, et al. Respiratory function changes after chemotherapy. *Ann Thorac Surg* 2004;77:260-5.
262. Matsubara Y, Takeda S, Mashimo T. Risk stratification for lung cancer surgery. *Chest* 2005;128:3519-25.
263. Leo F, Pelosi G, Sonzogni A, Chilosi M, Bonomo G, Spaggiari L. Structural lung damage after chemotherapy fact or fiction?. *Lung Cancer*. 2010;67:306-10.
264. Cerfolio RJ, Talati A, Bryant AS. Changes in pulmonary function tests after neoadjuvant therapy predict postoperative complications. *Ann Thorac Surg*. 2009;88:930-5;discussion 935-6.
265. Leo F, Solli P, Spaggiari L, Veronesi G, de Braud F, Leon ME, Pastorino U. Respiratory function changes after chemotherapy: an additional risk for postoperative respiratory complications? *Ann Thorac Surg*. 2004;77:260-5;discussion 265.

266. Colman NC, Schraufnagel DE, Rivington RN, Pardy RL. Exercise testing in the evaluation of patients for lung resection. *Ann Thorac Surg* 1987;44:344-9.
267. Bolliger CT, Wyser C, Roser H, Soler M, Perruchoud AP. Lung scanning and exercise testing for the prediction of postoperative performance in lung resection candidates at increased risk for complications. *Chest* 1995;108:341-8.
268. Ribas J, Diaz O, Barbera JA, Mateu M, Canalis E, Jover L, et al. Invasive exercise testing in the evaluation of patients at high-risk for lung resection. *Eur Respir J* 1998;12:1429-35.
269. Boysen PG, Clark CA, Block AJ. Graded exercise testing and postthoracotomy complications. *J Cardiothorac Anesth* 1990;4:68-72.
270. Puente Maestu L, Rodríguez Hermosa JL, Ruiz de Ona JM, Santa-Cruz Seminiani A, de Lucas Ramos P, García de Pedro J, et al. Papel de la estimación preoperatoria de la captación máxima de oxígeno en la predicción de insuficiencia cardiorrespiratoria en el periodo postoperatorio inmediato en la cirugía torácica. *Arch Bronconeumol* 1998;34:127-32.
271. Bolliger CT, Soler M, Stulz P, Gradel E, Muller-Brand J, Elsasser S, et al. Evaluation of high-risk lung resection candidates: pulmonary haemodynamics versus exercise testing. A series of five patients. *Respiration* 1994;61:181-6.
272. Wang JS, Abboud RT, Evans KG, Finley RJ, Graham BL. Role of CO diffusing capacity during exercise in the preoperative evaluation for lung resection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1435-44.
273. Brutsche MH, Spiliopoulos A, Bolliger CT, Licker M, Frey JG, Tschopp JM. Exercise capacity and extent of resection as predictors of surgical risk in lung cancer. *Eur Respir J* 2000;15:828-32.
274. Ganesler EA, Cugell DW, Lindgren I, Verstraeten JM, Smith SS, Strieder JW. The role of pulmonary insufficiency in mortality and invalidism following surgery for pulmonary tuberculosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1955;29:163-87.
275. Reichel J. Assessment of operative risk of pneumonectomy. *Chest*. 1972;62:570-76.
276. Bagg LR. The 12-min walking distance: its use in the preoperative assessment of patients with bronchial carcinoma before lung resection. *Respiration* 1984;46:342-5.
277. Berggren H, Ekroth R, Malmberg R, Naucler J, William-Olsson G. Hospital mortality and long-term survival in relation to preoperative function in elderly patients with bronchogenic carcinoma. *Ann Thorac Surg* 1984;38:633-6.

278. Tsubota N, Yanagawa M, Yoshimura M, Murotani A, Hatta T. The superiority of exercise testing over spirometry in the evaluation of postoperative lung function for patients with pulmonary disease. *Surg Today* 1994;24:103-5.
279. Holden DA, Rice TW, Stelmach K, Meeker DP. Exercise testing, 6-min walk, and stair climb in the evaluation of patients at high risk for pulmonary resection. *Chest* 1992;102:1774-9.
280. Van Nostrand D, Kjelsberg MO, Humphrey EW. Preresectional evaluation of the risk from pneumonectomy. *Surg Gynecol Obst* 1968;127:3406-12.
281. Olsen GN, Bolton JWR, Weiman DS, Haynes JL, Hornung CA, Almond CH. Stair climbing as an exercise test to predict the postoperative complications of lung resection. *Chest* 1991;99:587-90.
282. Girish, M, Trayner E, Dammann O, Pinto-Plata V, Celli B. Symptom-limited stair climbing as a predictor of postoperative cardiopulmonary complications after high risk surgery. *Chest* 2001;120:1147-51.
283. Epstein S, Faling J, Daly BDT, Celli BR. Inability to perform bicycle ergometry predicts increased morbidity and mortality after lung resection. *Chest* 1995;107:311-6.
284. Cooper KH. A means of assessing maximal oxygen intake. Correlation between field and treadmill testing. *JAMA* 1968;203:201-4.
285. McGavin CR, Gupta SP, McHardy GJ. Twelve-minute walking test for assessing disability in chronic bronchitis. *Br Med J* 1976;1:822-3.
286. Cahalin L, Pappagianopoulos P, Prevost S, et al. The relationship of the 6-min walk test to maximal oxygen consumption in transplant candidates with end-stage lung disease. *Chest* 1995;108:452-9.
287. Pierce RJ, Copland JM, Sharpe K, et al. Preoperative risk evaluation for lung cancer resection: predicted postoperative product as a predictor of surgical mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:947-55.
288. Morgan AD. Simple exercise testing. *Respir Med* 1989;83:383-7.
289. Singh SJ, Morgan MD, Hardman AE, et al. Comparison of oxygen uptake during a conventional treadmill test and the shuttle walking test in chronic airflow limitation. *Eur Respir J* 1994;7:2016-20.
290. Swinburn CR, Wakefield JM, Jones PW. Performance, ventilation, and oxygen consumption in three different types of exercise test in patients with chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1985;40:581-6.

291. Win T, Jackson A, Groves AM, et al. Comparison of shuttle walk with measured peak oxygen consumption in patients with operable lung cancer. *Thorax* 2006;61:57-60.
292. Win T, Jackson A, Groves AM, et al. Relationship of shuttle walk test and lung cancer surgical outcome. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26:1216-9.
293. Bolton JWR, Weiman DS, Haynes JL, et al. Stair climbing as an indicator of pulmonary function. *Chest* 1987;92:783-7.
294. Brunelli A, Refai MA, Monteverde M, et al. Stair climbing test predicts cardiopulmonary complications after lung resection. *Chest* 2002;121:1106-10.
295. Brunelli A, Refai M, Xiume F, et al. Performance at symptom limited stair-climbing test is associated with increased cardiopulmonary complications, mortality, and costs after major lung resection. *Ann Thorac Surg* 2008;86:240-7.
296. Olsen GN, Wiman DS, Bolton JWR, Gass D, McLain WC, Schoonover GA, et al. Submáximal invasive exercise testing and quantitative lung scanning in the evaluation of tolerance to lung resection. *Chest* 1989;95:267-73.
297. Rao V, Todd TRJ, Kuus A, Buth K, Pearson FG. Exercise oxymetry versus spirometry in the assessment of risk prior to lung resection. *Ann Thorac Surg* 1995;60:603-9.
298. Ninan M, Sommers KE, Landreneau RJ, et al. Standardized exercise oximetry predicts postpneumectomy outcome. *Ann Thorac Surg* 1997;64:328-32.
299. Cordovilla R. Utilidad de una prueba de ejercicio estandarizada en la predicción de las complicaciones cardiorrespiratorias de la resección pulmonar. Tesis Doctoral. Universidad de Salamanca, 2000.
300. Varela G, Cordovilla R, Jimenez MF, et al. Utility of standardized exercise oximetry to predict cardiopulmonary morbidity after lung resection. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;19:351-4.
301. Brunelli A, Refai M, Xiume F, et al. Oxygen desaturation during maximal stair-climbing test and postoperative complications after major lung resections. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;33:77-82.
302. Wahi R, McMurtry MJ, DeCaro LF, et al. Determinants of perioperative morbidity and mortality after pneumectomy. *Ann Thorac Surg* 1989;48:33-7.
303. Beccaria M, Corsico A, Fulgoni P, et al. Lung cancer resection. *Chest* 2001;120:37-42.
304. Nakahara K, Monden Y, Ohno K, et al. A method for predicting postoperative lung function and its relation to postoperative complications in patients with lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1985;39:260-5.

305. Nakahara K, Ohno K, Hashimoto J, et al. Prediction of postoperative respiratory failure in patients undergoing lung resection for lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1988;46:549-52.
306. Brunelli A, Al Refai M, Monteverde M, et al. Predictors of early morbidity after major lung resection in patients with and without airflow limitation. *Ann Thorac Surg* 2002;74:999-1003.
307. Carretta A, Zannini P, Puglisi A, et al. Improvement of pulmonary function after lobectomy for non-small cell lung cancer in emphysematous patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;15:602-7.
308. Edwards JG, Duthie DJ, Waller DA. Lobar volume reduction surgery: a method of increasing the lung cancer resection rate in patients with emphysema. *Thorax* 2001;56:791-5.
309. Korst RJ, Ginsberg RJ, Ailawadi M, et al. Lobectomy improves ventilatory function in selected patients with severe COPD. *Ann Thorac Surg* 1998;66:898-902.
310. Santambrogio L, Nosotti M, Baisi A, et al. Pulmonary lobectomy for lung cancer: a prospective study to compare patients with forced expiratory volume in 1 s more or less than 80% of predicted. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;20:684-7.
311. Baldi S, Ruffini E, Harari S, et al. Does lobectomy for lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease affect lung function? A multicenter national study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:1616-22.
312. Brunelli A, Refai M, Salati M, et al. Predicted versus observed FEV1 and DLCO after major lung resection: a prospective evaluation at different postoperative periods. *Ann Thorac Surg* 2007;83:1134-9.
313. Brunelli A, Xiume F, Refai M, et al. Evaluation of expiratory volume, diffusion capacity, and exercise tolerance following major lung resection: a prospective follow-up analysis. *Chest* 2007;131:141-7.
314. Sekine Y, Iwata T, Chiyo M, et al. Minimal alteration of pulmonary function after lobectomy in lung cancer patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Thorac Surg* 2003;76:356-61.
315. Ali MK, Ewer MS, Atallah MR, et al. Regional and overall pulmonary function changes in lung cancer. Correlations with tumor stage, extent of pulmonary resection, and patient survival. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983;86:1-8.
316. Berend N, Woolcock AJ, Marlin GE. Effects of lobectomy on lung function. *Thorax* 1980;35:145-50.
317. Corris PA, Ellis DA, Hawkins T, et al. Use of radionuclide scanning in the preoperative estimation of pulmonary function after pneumonectomy. *Thorax* 1987;42:285-91.

318. Bolliger CT, Jordan P, Soler M, et al. Pulmonary function and exercise capacity after lung resection. *Eur Respir J* 1996;9:415-21.
319. Pelletier C, Lapointe L, LeBlanc P. Effects of lung resection on pulmonary function and exercise capacity. *Thorax* 1990;45:497-502.
320. Le Roy Ladurie M, Ranson-Bitker B, Merlier M. [Uncertainties of predicted FEV₁ after pneumonectomy]. *Ann Chir* 1985;39:459-64.
321. Varela G, Brunelli A, Rocco G, et al. Predicted versus observed FEV₁ in the immediate postoperative period after pulmonary lobectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;30:644-8.
322. Varela G, Brunelli A, Rocco G, et al. Measured FEV₁ in the first postoperative day, and not ppoFEV₁, is the best predictor of cardio-respiratory morbidity after lung resection. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31:518-21.
323. Brunelli A, Varela G, Rocco G, Socci L, Novoa N, Gatani T, Salati M, La Rocca A. A model to predict the immediate postoperative FEV₁ following major lung resections. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;32:783-6.
324. Ali MK, Mountain CF, Ewer MS, et al. Predicting loss of pulmonary function after pulmonary resection for bronchogenic carcinoma. *Chest* 1980;77:337-42.
325. Bria WF, Kanarek DJ, Kazemi H. Prediction of postoperative pulmonary function following thoracic operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983;86:186-92.
326. Giordano A, Calcagni ML, Meduri G, et al. Perfusion lung scintigraphy for the prediction of postlobectomy residual pulmonary function. *Chest* 1997;111:1542-7.
327. Wu MT, Chang JM, Chiang AA, et al. Use of quantitative CT to predict postoperative lung function in patients with lung cancer. *Radiology* 1994;191:257-62.
328. Wu MT, Pan HB, Chiang AA, et al. Prediction of postoperative lung function in patients with lung cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2002;178:667-72.
329. Zeiher BG, Gross TJ, Kern JA, et al. Predicting postoperative pulmonary function in patients undergoing lung resection. *Chest* 1995;108:68-72.
330. Cordiner A, De Carlo F, De Gennaro R, et al. Prediction of postoperative pulmonary function following thoracic surgery for bronchial carcinoma. *Angiology* 1991;42:985-9.
331. Juhl B, Frost N. A comparison between measured and calculated changes in the lung function after operation for pulmonary cancer. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1975;57:39-45.

332. Win T, Laroche CM, Groves AM, et al. Use of quantitative lung scintigraphy to predict postoperative pulmonary function in lung cancer patients undergoing lobectomy. *Ann Thorac Surg* 2004;78:1215-8.
333. Bolliger CT, Guckel C, Engel H, et al. Prediction of functional reserves after lung resection: comparison between quantitative computed tomography, scintigraphy, and anatomy. *Respiration* 2002;69:482-9.
334. Ueda K, Kaneda Y, Sudoh M, et al. Role of quantitative CT in predicting hypoxemia and complications after lung lobectomy for cancer, with special reference to area of emphysema. *Chest* 2005;128:3500-6.
335. Smulders SA, Smeenk WJM, Janssen-Heijnen MLG, et al. Actual and predicted postoperative changes in lung function after pneumonectomy. *Chest* 2004;125:1735-41.
336. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, et al. The physiologic evaluation of patients with lung cancer being considered for resectional surgery. *Chest* 2003;123(suppl):105S-14S.
337. Epstein SK, Faling LJ, Daly BDT, et al. Predicting complications after pulmonary resection. *Chest* 1993;104:694-700.
338. Arslan V, Barrera R, Ginsberg R. Cardiopulmonary risk index (CPRI) does not predict complications after thoracic surgery. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:676.
339. Melendez JA, Barrera R. Predictive respiratory complication quotient predicts pulmonary complications in thoracic surgical patients. *Ann Thorac Surg* 1998;66:220-4.
340. Brunelli A, Fianchini A, Gesuita R, et al. POSSUM scoring system as an instrument of audit in lung resection surgery. *Ann Thorac Surg* 1999;67:329-31.
341. Ferguson MK, Durkin AE. A comparison of three scoring systems for predicting complications after major lung resection. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;23:35-42.
342. Birim O, Kappetein P, Goorden T, et al. Proper treatment selection may improve survival in patients with clinical early-stage nonsmall cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2005;80:1021-7.
343. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319-38.
344. Macintyre N, Crapo RO, Viegi G, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J* 2005;26:720-35.

345. De Leyn P, Lardinois D, Van Schil PE, Rami-Porta R, Passlick B, Zielinski M, et al. ESTS guidelines for preoperative lymph node staging for non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;32:1-8.
346. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:S77-121,
347. Bernard G, Artigas A, Brigham K. The American-European Consensus Conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:818-24.
348. Gropper M, Wiener-Kronish J, Hashimoto S. Acute cardiogenic pulmonary edema. *Clin Chest Med* 1994;15:501-15.
349. ACCP. Consensus committee on pulmonary embolism. Opinions regarding the diagnosis and management of venous thromboembolic disease. *Chest* 1996;109:233-7.
350. Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine. 5^a ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1997.
351. DeMeester SR, Patterson GA, Sundaresan RS, Cooper JD. Lobectomy combined with volume reduction for patients with lung cancer and advanced emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;115:681-8.
352. Wada H, Nakamura T, Nakamoto K, Maeda M, Watanabe Y. Thirty-day operative mortality for thoracotomy in lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998 115:70-3.
353. Dales RE, Dionne G, Leech JA, Lunau M, Schweitzer I. Preoperative prediction of pulmonary complications following thoracic surgery. *Chest* 1993;104:155-9.
354. Bernard A, Ferrand L, Hagry O, Benoit L, Cheynel N, Favre JP. Identification of prognostic factors determining risk groups for lung resection. *Ann Thorac Surg* 2000;70:1161-7.
355. Ferguson MK. Assessment of operative risk for pneumonectomy. *Chest Surg Clin N Am* 1999:339-51.
356. Brunelli A, Fianchini A, Xiume F, Gesuita R, Mattei A, Carle F. Evaluation of the POSSUM scoring system in lung surgery. Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and Morbidity. *Thorac Cardiovasc Surg* 1998;46:141-6.
357. Coronell C, Orozco-Levi M, Mendez R, Ramírez-Sarmiento A, Galdiz JB, Gea J. Relevance of assessing quadriceps endurance in patients with COPD. *Eur Respir J* 2004;24:129-36.

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

- 2, 3-DPG: 2, 3 difosfoglicerato
- 6MWT: “6 walk minute test” o test de la caminata en 6 minutos
- ABC: área bajo la curva
- ACCP: “American Collage of Chest Physicians”
- ADP: adenosín difosfato
- AMP: adenosín monofosfato
- ATP: adenosín trifosfato
- ATS: American Thoracic Society
- CaO₂: contenido arterial de oxígeno
- CcO₂: contenido capilar de oxígeno
- CIA: comunicación interauricular
- CIV: comunicación interventricular
- CO₂: dióxido de carbono
- CP: cáncer de pulmón
- CPRI: índice multifactorial de riesgo cardiopulmonar o “*cardiopulmonary risk index*”
- CPT: capacidad pulmonar total
- CRF: capacidad residual funcional
- Csr: complianza
- CV: capacidad vital
- CVF: capacidad vital forzada
- CvO₂: contenido venoso de oxígeno
- D(a-v)O₂: diferencia arteriovenosa de oxígeno
- DLCO: capacidad de difusión de monóxido de carbono
- DLCOppo: capacidad de difusión de monóxido de carbono predicho postoperatorio
- DM: diabetes mellitus
- DO₂: aporte de oxígeno
- EAP: edema agudo de pulmón
- ECV: enfermedades cardiovasculares
- EO₂: extracción de oxígeno
- EPI: enfermedad pulmonar intersticial
- EPISCAN: “*epidemiologic study of COPD in Spain*” o estudio epidemiológico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en España
- EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- ERS: “*European Respiratory Society*”
- Esr: elastancia
- ESTS: “*European Society of Thoracic Surgeons*”
- ESTS: “*European Society of Thoracic Surgery*”
- FA: fibrilación auricular
- FC: frecuencia cardiaca

- FCM: frecuencia cardiaca máxima
- FEV₁: volumen espirado forzado en el primer segundo
- FEV_{1ppo}: volumen espirado forzado en el primer segundo predicho postoperatorio
- FR: frecuencia respiratoria
- GC: gasto cardiaco
- GOLD: “*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*”
- Hb: hemoglobina
- HTA: hipertensión arterial
- ICC: insuficiencia cardiaca
- IMC: índice de masa corporal
- Isr: inertancia
- J: Joule
- LVRS: “*lung volume reduction surgery*” o cirugía reductora de volumen pulmonar
- M: masa molecular
- MAV: malformación arteriovenosa
- MBE: medicina basada en la evidencia
- MEE: máximo estado estable
- MET: equivalente metabólico
- N₂: nitrógeno
- O₂: oxígeno
- □P: gradiente de presión
- P: presión
- PA presión alveolar
- PAD: presión auricular derecha
- PAI: presión auricular izquierda
- PAM: presión arterial media
- PAO₂: presión alveolar de oxígeno
- PaO₂: presión arterial de oxígeno
- PAP: presión de arteria pulmonar
- PAPd: presión diastólica de arteria pulmonar
- PAPm: presión media en arteria pulmonar
- PAPs: presión sistólica de arteria pulmonar
- Part: presión arterial
- Paw: presión de las vías aéreas
- Pbs: presión atmosférica
- PCP: presión capilar pulmonar
- PFR: pruebas funcionales respiratorias
- PO₂: presión parcial de oxígeno
- Ppl: presión en el espacio pleural

- Ppo: predicho postoperatorio
- PPP: producto predictivo postoperatorio
- Ptot: presión total
- \square Ptp: variación o gradiente de presión transpulmonar
- Pv: presión venosa
- Q: perfusión
- Qs: flujo de shunt
- Raw: resistencia de la vía aérea
- RVP: resistencias vasculares pulmonares
- RVS: resistencias vasculares sistémicas
- SatO₂: saturación periférica de oxígeno
- SDRA: síndrome de distrés respiratorio del adulto
- SEPAR: Sociedad Española de neumología y cirugía torácica
- SNA: sistema nervioso autónomo
- SP: surfactante pulmonar
- ST: “*shuttle test*” o prueba de la caminata sobre cinta
- T^a: temperatura
- \square V: variación o gradiente de volumen
- V: ventilación
- V \dot : flujo
- VA: ventilación alveolar
- VC: volumen corriente
- VCO₂: producción de dióxido de carbono
- Vd: velocidad de difusión
- VE: volumen minuto espirado
- VE_{max}: volumen minuto espirado máximo
- VO₂: consumo de oxígeno
- VO_{2max}: consumo de oxígeno máximo
- VO_{2pico}: consumo de oxígeno pico
- Vp: volumen pulmonar
- VR: volumen residual
- Vs: volumen sistólico
- W: nivel de carga
- WOB: “*work of breathing*” o trabajo de la ventilación
- WOBm: “*work of breathing*” o trabajo de ventilación por minuto

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

ÍNDICE DE FIGURAS

- **Figura 1:** *Medición de distensibilidad estática* 10
- **Figura 2:** *Registro de Ptp correspondiente a cada volumen en sujeto sano* 11
- **Figura 3:** *Curva de P-V en sujeto sano. Distensibilidad pulmonar* 12
- **Figura 4:** *Propiedades elásticas en pulmón, tórax y sistema respiratorio* 13
- **Figura 5:** *Estructura de la membrana alveolocapilar* 21
- **Figura 6:** *Intercambio de gases en los pulmones y en los tejidos* 24
- **Figura 7:** *Cambios en la PO₂ a lo largo del capilar pulmonar* 28
- **Figura 8:** *Curva de disociación de la Hb. Desplazamientos de la curva según el pH* 31
- **Figura 9:** *Relación VO₂/DO₂. Extracción crítica de O₂* 37
- **Figura 10:** *Consumo de O₂ durante el ejercicio intenso. VO_{2max}, VO_{2pico}* 54
- **Figura 11a y 11b:** *Gráficas de correspondencia de VO_{2max} y edad para estimación de la aptitud física en la población normal* 59
- **Figura 12:** *Nomograma de Anstrand* 60
- **Figura 13:** *Tendencia de presentación de CP en mujeres en España. Regresión lineal* 75
- **Figura 14:** *Algoritmo de valoración de riesgos de la ACCP* 104
- **Figura 15:** *Algoritmo de valoración de riesgos de la ERS/ESTS* 105
- **Figura 16:** *Representación gráfica de la frecuencia de lobectomías frente a neumonectomías* 120
- **Figura 17:** *Representación gráfica por sectores del porcentaje de paciente incluidos en el estudio por géneros* 121
- **Figura 18:** *Representación gráfica por sectores del porcentaje de complicaciones cardiorrespiratorias presentadas por los pacientes participantes en el estudio* 121

	Página
• Figura 19: Histograma de la variable edad	124
• Figura 20: Histograma de la variable IMC	124
• Figura 21: Histograma de distribución de la variable FEV_{1ppo} , expresada en porcentaje sobre el valor predicho	125
• Figura 22: Histograma de distribución de la variable $DLCOppo$ expresada en porcentaje sobre el valor predicho	125
• Figura 23: Histograma de distribución de la variable distancia recorrida en metros sobre cicloergómetro	126
• Figura 24: Gráfico de Box-Plot en el que se muestra como los pacientes sin complicaciones alcanzan una distancia mayor en la prueba de ejercicio	130
• Figura 25: Curva ROC calculada en función de la edad y $DLCOppo$	130
• Figura 26: Curva ROC calculada en función de la distancia recorrida	131
• Figura 27: Comparativa de las curvas ROC resultantes de ambos modelos	131

ÍNDICE DE TABLAS

• Tabla A: Tipos de complicaciones acontecidas en la serie. Número de casos registrados para cada complicación	122
• Tabla B: Variables continuas: estadísticos descriptivos	123
• Tabla C: Comparación de las variables continuas entre los grupos de pacientes con y sin complicaciones cardiorrespiratorias (ANOVA para un factor)	127
• Tabla D: Resultados del análisis multivariante Modelo A	128
• Tabla E: Resultados del análisis multivariante Modelo B	129

