

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Correlación entre los valores de FEV1 y DLCO con el
VO2máx como predictores de morbilidad en pacientes
sometidos a resección pulmonar debido a cáncer de pulmón**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Christian Reynaldo Castro Riera

Directores

Luis Puente Maestu
Javier de Miguel Díez

Madrid

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS MÉDICO-QUIRÚRGICAS



TESIS DOCTORAL

**Correlación entre los valores de FEV1 y DLCO con el VO2máx
como predictores de morbimortalidad en pacientes sometidos
a resección pulmonar debido a cáncer de pulmón**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Christian Reynaldo Castro Riera

DIRECTORES

Luis Puente Maestu

Javier de Miguel Díez

“El progreso de la medicina nos depara el fin de aquella época liberal en la que el hombre aún podía morir de lo que quería.”

Stanislaw Jerzy Lec

AGRADECIMIENTOS:

- A mi familia, en especial a mi madre, sin cuyo soporte y paciencia han hecho de mí el ser humano que soy actualmente.
- A la Universidad de Guayaquil, aquella cuna de formación donde llegué a ser el médico que escribe este trabajo.
- Al Dr. Luis Puente, quien ha sido mi jefe, director y maestro durante mi formación como Neumólogo, quien aportó enormemente en mi gusto por las pruebas de función pulmonar y en especial, en las pruebas de esfuerzo y ha sido mi motor de apoyo para culminar con éxito este proyecto.
- Al Dr. Javier De Miguel, mi tutor y guía, quien me alentó y dirigió durante este proyecto.
- A los Dres. Ignacio Garutti y Pedro de la Gala que generosamente han cedido sus datos para este estudio siguiendo una tradición de colaboración que es parte de espíritu del Hospital General Universitario Gregorio Marañón en el que he tenido el honor de hacer mi residencia.
- A mis compañeros y amigos en general, quienes me alentaron a no desistir.
- Finalmente, a mis pacientes, a quienes debo mi trabajo.

INDICE DE CONTENIDOS

Contenido

ABREVIATURAS	11
RESUMEN	13
<i>Fundamentos</i>	13
<i>Métodos</i>	14
<i>Resultados</i>	14
<i>Conclusiones</i>	15
ABSTRACT	17
<i>Fundaments</i>	17
<i>Methods</i>	18
<i>Results</i>	18
<i>Conclusions</i>	19
INTRODUCCIÓN	21
<i>Riesgo quirúrgico según el paciente</i>	21
Características generales	21
<i>Comorbilidad</i>	22
Frecuencia e impacto de la comorbilidad.....	22
Comorbilidad sistémica.....	24
Cardiopatía	25
Comorbilidad respiratoria.....	26
<i>Evaluación preoperatoria de la función pulmonar</i>	27
Gasometría arterial	27
Espirometría	28
Difusión.....	30
<i>Valoración de la función pulmonar postoperatoria predicha</i>	30
Estudio de funcionalidad unilateral	31
Pruebas de esfuerzo.....	31
Estudios de baja tecnología de tolerancia al esfuerzo.....	31
Pruebas de esfuerzo cardiopulmonar y el consumo de oxígeno	34
<i>Predicción de la función pulmonar posquirúrgica</i>	37
<i>Estratificación del riesgo</i>	39

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	42
<i>Hipótesis.....</i>	<i>42</i>
<i>Objetivo primario</i>	<i>42</i>
<i>Objetivos secundarios.....</i>	<i>42</i>
MATERIALES Y MÉTODOS	43
<i>Diseño del estudio</i>	<i>43</i>
<i>Pacientes</i>	<i>44</i>
<i>Tamaño muestral</i>	<i>44</i>
<i>Variable Principal.....</i>	<i>45</i>
<i>Otras Variables.....</i>	<i>47</i>
<i>Análisis estadístico.....</i>	<i>47</i>
<i>Ética</i>	<i>48</i>
RESULTADOS	49
<i>Datos en toda la muestra.....</i>	<i>49</i>
<i>Datos en los pacientes operados.</i>	<i>55</i>
<i>Validación del algoritmo de la American College of Chest Physicians</i>	<i>64</i>
DISCUSIÓN	69
<i>Fortaleza y limitaciones.....</i>	<i>73</i>
<i>Utilidad Clínica</i>	<i>74</i>
CONCLUSIONES	76
BIBLIOGRAFÍA	77

ABREVIATURAS

6MWT: Test de marcha de 6 minutos (6 minutes walking test)

ACCP: American College of Chest Physicians

AIT: accidente isquémico transitorio

AT: Umbral anaeróbico (Anaerobic threshold)

BTS: British Thoracic Society

CB: Carcinoma broncogénico

CCAA: Comunidades Autónomas

CI: Cardiopatía isquémica

CPT: Capacidad pulmonar total

DE: Desviación estándar

DLCO: capacidad de transferencia de monóxido de carbono

DM: Diabetes Mellitus

ECG: electrocardiograma

ECV: enfermedad cerebrovascular

EOD: Desaturación de oxígeno inducida por ejercicio (Exercise-induced oxygen desaturation)

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

ERS: European Respiratory Society

ESTS: European Society of Thoracic Surgeons

EVP: Enfermedad vascular periférica

FEV1: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo

FPI: Fibrosis Pulmonar Idiopática

HC: Historia clínica

HP: Hipertensión pulmonar

HTA: Hipertensión arterial

IC: Intervalo de confianza

IMC: Índice de masa corporal

IRC: Insuficiencia renal crónica

LDH: Deshidrogenasa láctica

SEPAR: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica

PaCO₂: presión arterial parcial de dióxido de carbono

PaO₂: Presión arterial parcial de oxígeno

PECP: Prueba de esfuerzo cardiopulmonar

ppo-DLCO capacidad de transferencia de monóxido de carbono postoperatoria predicha

ppo-FEV₁: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo postoperatorio predicho

ppo-VO₂: Consumo de oxígeno postoperatorio predicho

RR: Riesgo relativo

SWT: Test de marcha en lanzadera (shuttle walking test)

Tc: Tecnecio

URPA: Unidad de recuperación post-anestésica

VCO₂: Producción de CO₂

VE: ventilación minuto

VO₂: Consumo de O₂

VR: Volumen residual

Xe: Xenón

RESUMEN

Fundamentos

En la actualidad, el tratamiento de primera línea para el carcinoma de origen bronquial es la resección quirúrgica en los casos en los que el paciente sea candidato a dicha cirugía (resecable). Para decidir si dichos pacientes son operables, deben ser sometidos a una serie de pruebas y valoraciones. Hay varias guías internacionales que indican la forma en la que debe llevarse a cabo la valoración prequirúrgica de los pacientes que serán sometidos a esta cirugía, siendo las más utilizadas las de la American College of Chest Physicians (ACCP), la de la European Respiratory Society/European Society of Thoracic Surgeons (ERS/ESTS) y la de la British Thoracic Society (BTS). Aunque en distinto orden, las tres guías recomiendan que dicha valoración conste de pruebas de función pulmonar, principalmente el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) y el test de capacidad de transferencia de monóxido de carbono (DLCO). Una estimación de la función postoperatoria, se basa en el número de segmentos a reseca y se realiza con la Gammagrafía de ventilación – perfusión o con pruebas de imagen radiológica. Por último, se incluye el consumo máximo de oxígeno (VO₂), o una prueba de tolerancia al esfuerzo tales como los tests de marcha (tanto el de 6 minutos como el de lanzadera).

El objetivo de este trabajo es validar la escala de riesgo de la American College of Chest Physicians(1), la más reciente, que clasifica a los pacientes en tres niveles de riesgo, dependiendo de los resultados de las pruebas anteriores.

Métodos

Se trata de un estudio de cohortes retrospectivo, realizado en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón. El seguimiento de los pacientes continúa hasta la actualidad, consultando periódicamente las historias clínicas (HC) y con llamadas telefónicas, la última actualización de la supervivencia para este estudio se hizo el 16 de octubre de 2020. Los pacientes incluidos eran mayores de dieciocho años, programados para cirugía torácica por cáncer de pulmón primario o secundario, que requerían intervención quirúrgica anatómica, sin evidencia de enfermedad pulmonar inflamatoria o fibrótica activa ni ninguna otra comorbilidad suficientemente grave para contraindicar la cirugía. La variable principal fue la proporción de pacientes fallecidos en cada categoría en los primeros 60 días. También comparamos la supervivencia de los operados con los no operados y la supervivencia de los operados estratificada por sexo, estirpe tumoral, tipo de cirugía, función pulmonar, escala de riesgo y estadio.

Resultados

La edad media de los operados fue de 66 (10 DE) años, el FEV1 de 77 (22)%, la DLCO 75 (21)%, el VO2 70 (15)% y el porcentaje resecao medio 17 (11%). Un 76,4% de la muestra eran varones. El tumor más frecuente, al igual que en la muestra general, fue el adenocarcinoma (46,5%), seguido del epidermoide (30,4%). La mediana de supervivencia fue de 180 semanas (Rango intercuartil 182) en los operados y 89 (163) semanas en los no operados. Se obtuvo una supervivencia global de 35,2% a los 5 años, con un 40,2% en los operados y 6,9% en los no operados.

Varios factores se asociaron al riesgo de mortalidad a los 60 días (FEV1, DLCO, estadio, sexo, tipo de tumor, tipo de cirugía, nivel de riesgo de la ACCP), pero del análisis multivariante se desprenden 3 factores independientes: la edad >70 años (RR 10,5, IC 95% 2,4 - 46,2), Riesgo ACCP elevado (RR 4,6, IC 95% 1,2 - 17,9) y ser sometido a una neumonectomía (RR 10,6, IC 95% 2,56 - 43,5)

Conclusiones

El riesgo intermedio de la clasificación de la American College of Chest Physicians implica un riesgo bruto 4,6 veces mayor de mortalidad.

La edad >70 años y la práctica de neumonectomía son factores de riesgo independientes no contemplados en la clasificación de la American College of Chest Physicians.

El riesgo de mortalidad después de la cirugía es 3,1% a los 30 días, 3,9% a los 60 días y 5,1% a los 90 días.

Las mujeres tienen menor riesgo quirúrgico quizá porque suelen diagnosticarse más precozmente y tiene una mayor proporción de adenocarcinomas que son tumores en general más periféricos.

La resección por videotoracoscopia tiene menos riesgos que la toracotomía, aunque esté no es un factor de riesgo/protección independiente.

La supervivencia a los 5 años fue del 6,9% en los inicialmente se consideraron quirúrgicos, pero no llegaron a ser operados y del 40,3% entre los que finalmente se operaron.

Los adenocarcinomas tienen mejor supervivencia que las otras estirpes tumorales.

Palabras clave:

Carcinoma de origen bronquial, cirugía, pruebas de función pulmonar, FEV1, DLCO, VO2, ACCP, supervivencia, mortalidad.

ABSTRACT

Fundamentals

Currently, the first-line treatment for carcinoma of bronchial origin is surgical resection in cases in which the patient is a candidate for such surgery (resectable). To decide whether these patients are operable, they must undergo a series of tests and evaluations. There are several international guidelines that indicate the way in which the pre-surgical assessment of patients who will undergo this surgery should be carried out, the most used are the American College of Chest Physicians (ACCP), the European Respiratory Society / European Society of Thoracic Surgeons (ERS / ESTS) and the British Thoracic Society (BTS). Although in different order, the three guidelines recommend that this assessment consist of pulmonary function tests, mainly the forced expiratory volume in the first second (FEV1) and the carbon monoxide transfer capacity test (DLCO). An estimate of postoperative function is based on the number of segments to be resected and is performed with ventilation-perfusion scintigraphy or with radiological imaging tests. Finally, the maximum oxygen consumption (VO₂) is included, or a stress tolerance test such as the walking tests (both the 6-minute and the shuttle tests).

The objective of this work is to validate the risk scale of the American College of Chest Physicians (1), the most recent, which classifies patients in three levels of risk, depending on the results of previous tests.

Methods

This is a retrospective cohort study, carried out at the Gregorio Marañón General University Hospital. Patient follow-up continues to the present day, periodically consulting medical records and with telephone calls, the last survival update for this study was made on October 16, 2020. The patients included were over eighteen years of age, scheduled for thoracic surgery for primary or secondary lung cancer (regardless of the origin of the primary), with no evidence of active inflammatory or fibrotic lung disease or any other comorbidity severe enough to contraindicate surgery. The main variable was the proportion of patients who died in each category in the first 60 days. We also compared the survival of those operated with those not operated and the survival of those operated stratified by sex, tumor lineage, type of surgery, lung function, risk scale and stage.

Results

The mean age of the operated ones was 66 (10 SD) years, the FEV1 was 77 (22)%, the DLCO 75 (21)%, the VO2 70 (15)% and the average resection percentage 17 (11%). 76.4% of the sample were male. The most frequent tumor, as in the general sample, was adenocarcinoma (46.5%), followed by squamous cell carcinoma (30.4%). The median survival was 180 weeks (Interquartile range 182) in the operated and 89 (163) weeks in the non-operated. An overall survival of 35.2% was obtained at 5 years, with 40.2% in the operated and 6.9% in the non-operated.

Several factors were associated with the risk of mortality at 60 days (FEV1, DLCO, stage, sex, type of tumor, type of surgery, level of risk of the ACCP), but

the multivariate analysis revealed 3 independent factors: age > 70 years (RR 10.5, 95% CI 2.4 - 46.2), high ACCP risk (RR 4.6, 95% CI 1.2 - 17.9) and undergoing a pneumonectomy (RR 10.6, 95% CI 2.56 - 43.5)

Conclusions

1. The intermediate risk of the American College of Chest Physicians classification implies a gross risk of 4.6 times higher mortality.

2. Age > 70 years and the practice of pneumonectomy are independent risk factors not considered in the classification of the American College of Chest Physicians.

3. The surgical risk (mortality after surgery) is 3.1% at 30 days, 3.9% at 60 days, and 5.1% at 90 days.

4. Women have a lower surgical risk, perhaps because they tend to be diagnosed earlier and have a higher proportion of adenocarcinomas, which are generally more peripheral tumors.

5. Videothoracoscopic resection has fewer risks than thoracotomy, although it is not an independent risk / protective factor.

6. Survival at 5 years was 6.9% in those who were initially considered surgical but did not undergo surgery and 40.3% among those who finally underwent surgery.

7. Adenocarcinomas have better survival than other tumor lines.

Keywords:

Carcinoma of bronchial origin, surgery, pulmonary function tests, FEV1, DLCO, VO2, ACCP, survival, mortality.

INTRODUCCIÓN

La cirugía resectiva pulmonar continúa siendo el tratamiento de primera línea del cáncer de origen broncogénico localizado (CB). Ya que la mayoría de los enfermos que presentan CB tienen una comorbilidad importante, la cirugía se asocia a un riesgo elevado de complicaciones y mortalidad. Existen muchas variables relacionadas con la morbimortalidad perioperatoria, por lo que es relevante contar con consensos o guías de práctica clínica sobre cuáles son las variables más relevantes asociadas al riesgo quirúrgico y cuál es el estudio preoperatorio recomendado en cada caso(2,3).

En esta introducción describimos las variables concernientes con la operabilidad, u operabilidad funcional del paciente, determinada como la capacidad para tolerar la intervención quirúrgica sin tener un riesgo elevado de muerte o de secuelas graves. La resecabilidad u operabilidad oncológica es la capacidad, determinada antes de la cirugía, de extirpar completamente el tejido tumoral en su totalidad con un pronóstico beneficioso(4–6).

Riesgo quirúrgico según el paciente

Características generales

La edad es considerada como un factor independiente de muerte después de la intervención quirúrgica(7). Existen publicaciones en las que se concluye que el 26% de los enfermos diagnosticados de CB eran mayores de 70 años(8,9); en este grupo de pacientes mayores, la inoperabilidad y la negativa a ser intervenido por parte del enfermo fueron más frecuentes (5% en >70 años vs 1,6% en <70

años). En pacientes de 70 años o más, la probabilidad de mortalidad por neumonectomía (14%) es el doble que en los menores de 60 años (6,5%)(10–17).

Actualmente, y con escasa certeza, la cirugía se considera indicada o desaconsejable cuando se evalúa una combinación de variables: edad, tipo de resección y estadio del tumor(18,19). En pacientes de 70 años o mayores, se plantea la intervención cuando el estadio es IIc o inferior. La necesidad de realizar neumonectomía es un factor contraproducente, particularmente si es derecha. Los pacientes que rondan los 80 años se consideran susceptibles de operar cuando el estadio es Ic y se realizará una lobectomía.

Comorbilidad

Frecuencia e impacto de la comorbilidad.

Las comorbilidades, también son factores a considerar en la decisión final. Las patologías que se asocian con el CB pueden influir en las decisiones terapéuticas de varias maneras: en el pronóstico, en la contraindicación de la quimiorradioterapia y en la valoración del riesgo de complicaciones o de mortalidad quirúrgica(20,21).

La prevalencia de comorbilidad significativa en los pacientes con CB (EPOC u otra patología pulmonar, cardiopatía o diabetes) está directamente relacionada con la edad; entre los 45 y los 64 años, la comorbilidad ocurre en el 26,6% de los casos; entre 65 y 74 años, en un 39%, y entre 75 y 90 años, en un 46%.

Según el paciente sea mayor, tiene más riesgo de presentar comorbilidad asociada(22–25).

Al mismo tiempo, la media de edad de los pacientes con CB en cifras de España ha aumentado en los últimos 30 años. En un estudio multicéntrico de casos en la década de 1970, la edad media fue de $60 \pm 9,1$; en otro estudio poblacional español que recogió casos quirúrgicos entre 1993 y 1997, la edad media fue de 64 ± 10 años(26).

Por tanto, las patologías asociadas, seguirán siendo importantes, y cada vez más, en los próximos años, como posibles factores determinantes en la valoración de la operabilidad.

En un estudio de 3.516 pacientes con resección pulmonar en los Estados Unidos (88% de resecciones por CB), el 39% tenía enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)(27–29), 38% hipertensión arterial y el 11% diabetes mellitus. En España, en una publicación en la CCAA de Castilla y León durante 1997, se detectó la asociación de CB y EPOC en el 50% de los pacientes(30). El 14% de los pacientes con CB presentaban cardiopatía previa, la enfermedad vascular periférica estaba presente en el 9%, la HTA, en el 11%, y la DM, en el 7%(31,32).

En otro estudio español con cerca de 3.000 casos de CB intervenidos entre 1993 y 1997 en 19 hospitales, el 73% de los casos ($n = 2.189$) presentaba una o más enfermedades asociadas. El 50% ($n = 1.504$) presentaba EPOC, de estos, el 32% tenía un volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) $<70\%$.

Considerando globalmente las comorbilidades al valorar la operabilidad de los pacientes, es considerado inoperable al paciente con una “patología asociada grave e incontrolable como una enfermedad mental o cualquier otra que limite gravemente, de forma permanente o prolongada, las capacidades psicofísicas más básicas del paciente o cuyo pronóstico intrínseco sea fatal a corto plazo” (33,34).

Comorbilidad sistémica

En un estudio reciente se considera que HTA, hipoalbuminemia, obesidad, DM, la insuficiencia renal crónica (IRC) o la presencia de enfermedad neuromuscular o deformaciones de la pared torácica son predictoras de riesgo de complicaciones en las resecciones pulmonares. Por otro lado, la enfermedad vascular periférica (EVP), la enfermedad cerebrovascular (ECV) o la presencia de un soplo en la carótida no entrañan mayores riesgos. En una evaluación nacional de factores predictivos de morbilidad operatoria del CB, se detectó que la EVP era, en análisis univariante y multivariado, un factor independiente de morbilidad postquirúrgica (35).

En la guía publicada por la British Thoracic Society (BTS) (19) se considera que en pacientes con antecedente de ECV, accidente isquémico transitorio (AIT), o soplo carotídeo, se requiere valoración con eco-Doppler, y si la obstrucción es >70% debe ser considerada la cirugía vascular pretoracotomía (3,36).

La relación entre el peso y la operabilidad es variada. Un índice de masa corporal (IMC) disminuido se comporta como un factor de riesgo de complicaciones; por

otro lado un IMC >30 es considerado otro factor de riesgo para cualquier tipo de intervención quirúrgica, más aún para la torácica, debido a la mayor predisposición de producción de atelectasias o cardiopatía isquémica asociada (más frecuente en mujeres)(37). Una pérdida de peso involuntaria importante (>10%) también se considera un factor de riesgo de complicaciones tras la cirugía pulmonar. Varios estudios han considerado la hipoalbuminemia como un factor de riesgo constante de complicaciones. La corrección, si es posible, de estos parámetros relacionados con el peso y la nutrición puede revertir el riesgo, y se recomienda el soporte nutricional en los 7-10 días previos a la cirugía en casos de pérdida de peso reciente superior al 10%. o presencia de albúmina sérica inferior a 2,5 g/dl (38–43).

La HTA significativa (diastólica >110 mmHg) o la presencia de DM (asociada con cardiopatía isquémica, frecuentemente silente) son otros factores de riesgo sistémicos(44–48).

Recientemente se ha sugerido que los valores de deshidrogenasa láctica (LDH) sérica pueden ser un predictor independiente de complicaciones pulmonares después de una lobectomía por CB(49).

Cardiopatía

Se asume que, al igual que con la EPOC, al compartir la misma etiología principal con el CB (tabaquismo), la cardiopatía isquémica (CI) puede ser frecuente en esta población. Además, se considera que la cirugía pulmonar resectiva es un

riesgo en estos pacientes al resecar significativamente el lecho vascular pulmonar(50).

La mortalidad operatoria en pacientes con cardiopatía (mayoritariamente por CI) es el doble que en su ausencia, y esto es admitido para neumonectomía (25% vs 12%) y para el resto de resecciones pulmonares (7,6% vs 4,6%)(37,50–52).

En la evaluación de estos pacientes, algunas publicaciones abogan por el electrocardiograma (ECG) en todos los pacientes con CB en los que se planea la cirugía y un ecocardiograma si presentan algún tipo de soplo cardíaco(53,54).

Comorbilidad respiratoria

Los pacientes con EPOC, con alveolitis fibrosante criptogénica y con silicosis tienen un mayor riesgo de CB independientemente del tabaquismo(55–62). Por otro lado, la cirugía del CB, para ser oncológicamente válida, generalmente requiere resecar tejido pulmonar no afecto. La suma de todos estos predictores puede generar duda en la decisión clínico-quirúrgica sobre la operabilidad del paciente.

En relación a la EPOC(31,63,64), la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) ha publicado una guía que incluye la actitud hacia la cirugía, tanto para la realización de medidas perioperatorias como en la descripción de un algoritmo para la toma de decisiones en pacientes con EPOC candidatos a resección pulmonar(65). También la British Thoracic Society (BTS) describe un algoritmo con los mismos propósitos(19). En las dos guías, la EPOC es considerada una enfermedad uniforme y al cálculo del FEV1 postoperatorio

como un parámetro relevante para la valoración. No obstante, se ha encontrado que hasta en un 18% de los CB intervenidos con FEV1 preoperatorio real <2,5 l, tras la cirugía, el FEV1 postoperatorio no ha cambiado o ha aumentado en relación al período preoperatorio; donde existe, este comportamiento es significativamente más frecuente en lobectomía y función pulmonar más deteriorada. Este hecho, ya descrito anteriormente(66), aumenta la dificultad en la toma de decisiones.

Evaluación preoperatoria de la función pulmonar

Gasometría arterial

La relevancia de esta prueba de cara a la valoración de la operabilidad de un paciente es pequeña; sin embargo, es un análisis necesario en la evaluación de este tipo de pacientes.

La presión parcial de oxígeno en sangre (PaO₂) <50-60 mmHg se considera un factor de riesgo para la cirugía resectiva pulmonar y una contraindicación para la misma(67–71). No obstante, antes de excluir a los pacientes, se recomienda realizar una prueba de ejercicio y observar la respuesta de la PaO₂ durante el mismo. Si su valor se reduce aún más, se ha propuesto como contraindicación para el procedimiento. En contraste, si se encuentra estable o mejora, se considera operable aunque de alto riesgo quirúrgico. Sin embargo, la PaO₂ no se considera un factor independiente de riesgo cuando se tienen en cuenta otras variables funcionales como el FEV1, la DLCO y el VO₂(1,19,72).

La presión arterial parcial de dióxido de carbono (PaCO₂) indica la adecuación de la ventilación alveolar a las necesidades metabólicas. Los pacientes con valores elevados de PaCO₂ persistentemente >45 mmHg tienen mayor riesgo quirúrgico, siempre que no se deba a enfermedad neuromuscular o hipoventilación farmacológica u otros procesos reversibles (73–76). Se ha sugerido que hipercapnia sostenida (insuficiencia respiratoria crónica) supone un mayor riesgo quirúrgico, por lo que los enfermos no deben ser aceptados para la cirugía. Sin embargo, hay autores que no han detectado un mayor riesgo de morbimortalidad(77–79), por lo que, en sí mismo, no es un criterio de exclusión cuando se tiene en cuenta las demás pruebas de evaluación preoperatoria(80). Es importante realizar una prueba de esfuerzo y analizar si los pacientes son capaces de ejecutarla de forma adecuada(81).

Espirometría

La alteración de la función respiratoria es un factor de riesgo de morbilidad y mortalidad postoperatorias, así como posible discapacidad a largo plazo y mala calidad de vida debido a la insuficiencia respiratoria secundaria. Por lo tanto, este riesgo depende de la función pulmonar preoperatoria y de la extensión del tejido pulmonar a reseca.

Así como el FEV₁ es uno de los predictores en la EPOC, también es el factor principal y más confiable en la caracterización de pacientes con alto riesgo preoperatorio(19).

Por este motivo, todos los pacientes que vayan a ser sometidos a cirugía deben realizarse una espirometría, en el momento cuando el paciente se encuentre clínicamente estable y con su tratamiento médico optimizado. Por tanto, los valores a tener en cuenta son los medidos tras la broncodilatación. Así, en pacientes con alteraciones obstructivas de la ventilación, la espirometría puede repetirse después de 1 o 2 semanas de que se haya optimizado el tratamiento de manera intensiva.

Las recomendaciones sobre los valores bajo los cuales el FEV1 es admisible, varían de un estudio a otro, pero ninguna de ellas establece un límite claro y definitivo(1,82,83).

Hay estudios que consideran que un FEV1 mayor de 2 l para una neumonectomía y > 1,5 l para una lobectomía son predictores de una mortalidad menor del 5%, por lo que son valores aceptables para la cirugía, siempre que el paciente no presente ningún tipo de enfermedad pulmonar intersticial (para lo que se requieren otro tipo de pruebas funcionales respiratorias más específicas como el test de capacidad de transferencia de monóxido de carbono o DLCO)(84). Empero, es más apropiado no utilizar los valores absolutos sino los porcentajes comparados al valor teórico(85).

Algunos autores definen un límite de seguridad para la resección como un FEV1 mayor del 80% del valor teórico(86). Con valores inferiores a los descritos sería recomendable ejecutar otras valoraciones para seleccionar a los pacientes, pero no existe un grado de evidencia científica suficiente para recomendar un punto de corte específico.

Para quienes continúan utilizando valores absolutos, cuando el FEV1 está entre 0,8 y 2 l, se requieren más estudios, como el cálculo del FEV1 postoperatorio predicho (ppo-FEV1) u otras que se comentan más adelante, antes de decidir la operabilidad del paciente. Si el FEV1 es menor de 800 ml, se considera rechazada la cirugía, ya que este valor de FEV1 se asocia con mayor riesgo de hipercapnia(87), peor tolerancia al ejercicio y mayor mortalidad por insuficiencia respiratoria.

Sin embargo, como ya se mencionó, el valor absoluto del FEV1 no tiene el mismo significado entre diferentes personas debido a variaciones en función de la edad, el sexo, la altura y la raza, por lo que se defiende el uso del 30% del FEV1 teórico como valor indicativo para desaconsejar la cirugía, que reemplaza el valor clásico de 800 ml(1,88,89).

Difusión

Numerosos estudios han demostrado que el valor de la DLCO es un buen predictor de mortalidad y complicaciones respiratorias de la resección pulmonar(90–92) y existen otras publicaciones que demuestran de forma clara la relación entre una DLCO baja y la aparición de estas complicaciones(93,94).

La guía de la ERS/ESTS considera que un valor de DLCO y de FEV1 <80% es indicativo para la realización de otro tipo de pruebas más especializadas para valorar la operabilidad del paciente(72).

Valoración de la función pulmonar postoperatoria predicha

Estudio de funcionalidad unilateral

Las pruebas que utilizan isótopos radiactivos permiten analizar la distribución segmentaria de la ventilación, utilizando ^{133}Xe , o la perfusión utilizando macroagregados de albúmina marcados con ^{99}Tc . La gammagrafía de ventilación - perfusión es actualmente el más utilizado para la estimación de la función pulmonar, ya que es sencillo y bastante accesible(1,94–97).

En los últimos años, se han propuesto técnicas de imagen para predecir la función pulmonar posoperatoria: tomografía computarizada (TC), resonancia magnética (RM), tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) o una combinación de estas(98–103). La TC cuantitativa pareció ser al menos tan precisa como la gammagrafía de perfusión.

Pruebas de esfuerzo

El mecanismo por el cual la medida del esfuerzo se relaciona con las complicaciones no está claro. Teóricamente, el aumento de las demandas funcionales de a nivel respiratorio, cardiocirculatorio y de transporte de oxígeno revelaría disfunciones no apreciables en los tests durante el reposo y, en el caso de la cirugía de tórax, si hay suficiente reserva pulmonar para tolerar la cirugía(104,105).

Estudios de baja tecnología de tolerancia al esfuerzo

En la neoplasia maligna pulmonar, la capacidad funcional es un fuerte predictor independiente de supervivencia, con muchos factores que contribuyen al deterioro de la capacidad cardiorrespiratoria(106,107).

Las pruebas funcionales de baja tecnología se utilizan con mayor frecuencia como prueba de detección de esfuerzo de primera línea. La prueba de subir escaleras consiste en subir con tres y cinco tramos (12 m y 22 m respectivamente), umbrales funcionales que se consideran equivalente aproximadamente un FEV1 absoluto de >1,7 L y >2 l, respectivamente(108). A pesar de las fallas inherentes a la técnica, hay evidencia de que es un predictor útil de mortalidad y morbilidad postoperatorias(109). Brunelli et al. Demostraron que no poder subir más de 12 m (~tres tramos) se asoció con una tasa de complicaciones dos veces mayor y una mortalidad 13 veces mayor, en comparación con subir más de 22 m (<1% de mortalidad). Se demostró una mortalidad nula en los que alcanzaron >22 m, incluso si su ppo-FEV1 o ppo-DLCO basal era inferior al 40%(110).

También se ha estudiado la utilidad del test de marcha en lanzadera incremental (SWT), particularmente en aquellos con EPOC(111). Fennelly et al. demostraron que una SWT <400 m se correlacionaba con un VO₂pico <15 ml/kg/min y una incidencia del 10% de complicaciones cardiopulmonares. Aunque la prueba puede subestimar el VO₂pico, en pacientes de mayor riesgo con capacidad de ejercicio limitada, un SWT <250 m se asoció con un aumento de 2,5 veces en la tasa de complicaciones cardiopulmonares mayores en comparación con >250 m (44% vs 18%, p = 0,04)(111).

El test de marcha seis minutos (6MWT) se usa para evaluar la capacidad funcional en una variedad de condiciones cardiopulmonares, en las que se correlaciona bien con la PECP, incluida la insuficiencia cardíaca, la hipertensión pulmonar, la EPOC y la FPI. Se considera una prueba de esfuerzo submáxima; sin embargo, en pacientes con capacidad funcional limitada, puede ser una prueba máxima. El 6MWT actualmente no es recomendado por BTS, ERS/ ESTS o ACCP como parte de la evaluación de rutina de los pacientes que están siendo considerados para resección pulmonar. La evidencia que respalda esto es limitada, y los datos recientes sugieren una posible utilidad en la estratificación del riesgo perioperatorio para la resección pulmonar(112). En pacientes sometidos a lobectomía, una distancia >400 m o igual o un producto de distancia-saturación >350m% en el 6MWT indica un menor riesgo de complicaciones a pesar de deterioro de la función pulmonar(113,114). Hattori y cols. encontraron que un 6MWD <450m predijo neumonía posoperatoria con 69,2% de sensibilidad y 71,1% de especificidad. Marjanski y col. demostró una reducción de la supervivencia general correlacionada con una 6MWD <525 m o 92% del valor predicho de un paciente. Es una prueba de capacidad funcional particularmente útil en pacientes con FPI e hipertensión pulmonar (HP) conocida o sospechada en los que un 6MWT basal <250 m y <320 m, respectivamente, predice un mal pronóstico(115,116). El 6MWT es fácil de usar, está estandarizado y es reproducible, y es un indicador pronóstico independiente del aumento de la morbilidad y la mortalidad en pacientes sometidos a resección pulmonar(117).

La desaturación de oxígeno inducida por el ejercicio (EOD) puede tener un papel como complemento de las pruebas de ejercicio de baja tecnología para predecir la morbilidad y la mortalidad. Fennelly y col. demostraron que las complicaciones

cardiopulmonares ocurrieron en el 50% de los pacientes con un SWT <400 m y EOD >4%, así como en el 75% de los pacientes con un SWT <250 m y EOD similar(111).

En pacientes con EPOC, la EOD inducida por el ejercicio durante el 6MWT es común y se asocia con un riesgo dos veces mayor de mortalidad, un riesgo 50% mayor de exacerbaciones y un aumento dos veces mayor del deterioro funcional y la sarcopenia(118). Ningún paciente debe ser excluido de la cirugía basándose únicamente en el resultado de la prueba de baja tecnología, independientemente de su desaturación de oxígeno. Idealmente, estos pacientes de alto riesgo deben ser remitidos a PECP formal antes de la cirugía.

Pruebas de esfuerzo cardiopulmonar y el consumo de oxígeno

Las pruebas de esfuerzo se utilizan preoperatoriamente para cuantificar la capacidad funcional, diagnosticar la etiología de la limitación del ejercicio, evaluar el riesgo cardíaco y predecir los resultados perioperatorios y monitorear la respuesta a la rehabilitación. La prueba de esfuerzo cardiopulmonar (PECP) sigue siendo el gold estándar, pero existe una aparente falta de consenso con respecto a los umbrales de espirometría que deben usarse para recomendar la prueba de esfuerzo y también con respecto a la prueba de detección inicial adecuada(72,119,120). Los umbrales van desde <30% a <80%, con la PECP recomendado para aquellos en el rango predominantemente <30% a 40%. Estos umbrales se aplican principalmente a pacientes sometidos a toracotomía y neumonectomía, no a cirugía mínimamente invasiva o resección limitada.

Las guías de la ERS/ESTS, ACCP y BTS también recomiendan diferentes variables de PECP (p. Ej., VO₂pico), con diferentes umbrales para identificar a los pacientes con un riesgo perioperatorio significativamente mayor(19,72,121). La capacidad predictiva también difiere según la cohorte quirúrgica y la intervención quirúrgica(122). Esto pone de relieve la necesidad de aclaración, especialmente en el contexto de resección pulmonar mínimamente invasiva o limitada.

Las deficiencias en las variables calculadas, como el umbral anaeróbico (AT) y el consumo de O₂ máximo (VO₂pico), indican una reserva fisiológica reducida y se correlacionan con una mayor morbilidad y mortalidad postoperatorias(123,124).

Un AT <11 ml/kg/min se asocia con una mayor incidencia de mortalidad posoperatoria; sin embargo, no es confiable en presencia de EPOC(125). El VO₂pico es la variable que más se ha utilizado para identificar un grupo quirúrgico de alto riesgo. Comparado con el VO₂pico, puede ser más útil en el paciente de riesgo marginal. El VO₂pico se mide una vez que se alcanza una meseta de consumo máximo de oxígeno (VO₂) durante el ejercicio. Sin embargo, en pacientes de alto riesgo con síntomas importantes debido a una disfunción cardiopulmonar subyacente, sólo puede ser posible un grado submáximo de VO₂. Un VO₂pico >20 ml/kg/min indica una tasa baja de morbilidad y mortalidad previstas(126). Sin embargo, un valor <10 ml/kg/min sugiere un riesgo muy alto y se asocia con un aumento de cinco a ocho veces en las complicaciones cardiopulmonares y un aumento de 13 veces en la mortalidad(127).

Más recientemente, se ha demostrado que el uso de VE/VCO₂ (también conocido como eficiencia ventilatoria) tiene un mayor valor predictivo de morbilidad y mortalidad posoperatorias en comparación con el VO₂pico(128). Un aumento de VE/VCO₂ >34 se asocia con una mortalidad perioperatoria del 5,5% y un riesgo tres veces mayor de complicaciones pulmonares posoperatorias. Otras variables novedosas de la PECP, que están surgiendo como posibles predictores de riesgo, incluyen el pulso de oxígeno, la pendiente de la eficiencia de absorción de oxígeno y las respuestas hemodinámicas durante la prueba.

Aunque la PECP proporciona una gran cantidad de información fisiológica útil, gran parte de ella se ha subutilizado hasta la fecha en estudios clínicos de pacientes con cáncer de pulmón sometidos a resección pulmonar. Muchos centros no usan la PECP de manera rutinaria debido a los costos involucrados en la implementación. Además, hasta el 50% de los pacientes con cáncer de pulmón que se consideran para la resección pulmonar pueden tener contraindicaciones para la realización de la prueba(129).

Cuando Puente y cols.(130), valoraron pacientes con limitación crónica del flujo aéreo y FEV₁ <2 L y > 0,8 l, encontraron relación entre el tamaño de la resección, la relación entre el volumen residual y la capacidad pulmonar total (VR/CPT), ppo-DLCO (pero no ppo-FEV₁), VO₂max y ppo-VO₂max, y complicaciones cardiorrespiratorias. Tanto el VO₂max como el ppo-VO₂max tuvieron una correlación significativamente mayor que los parámetros de función basales(131). Los mejores puntos de corte fueron 13 ml/min/kg para el ppo-VO₂max y 17 ml/min/kg para el VO₂max. Estos puntos de corte tuvieron un valor predictivo negativo alto (90%), pero el valor predictivo positivo fue bajo (75 y

60%, respectivamente). Los modelos multivariados no mejoraron la predictibilidad.

Predicción de la función pulmonar posquirúrgica

Aunque hay varias fórmulas para calcular los valores postoperatorios previstos, las guías clínicas recomiendan utilizar las siguientes ecuaciones para calcular los valores postoperatorios previstos para el FEV1, DLCO y el consumo pico de oxígeno (VO_{2pico})^(95,132), en los que T es el número total de segmentos funcionales antes de la operación; R es el número residual de segmentos en funcionamiento después de la operación; a es el número de segmentos no obstruidos que se resecarán; y b es el número total de segmentos no obstruidos.

$$19 - \text{número de segmentos obstruidos (estimado por técnicas de imagen y/o broncoscopia)} = T \quad (1)$$

$$T - \text{número de segmentos funcionales a resecar} = R \quad (2)$$

$$\text{valores ppo} = (\text{valor preoperatorio} / T) \times R \quad (3)$$

O, expresado de otra forma, ppo-FEV1 antes de la lobectomía:

$$\text{ppo-FEV1} = \text{FEV1 preoperatorio} \times (1 - a / b) \quad (4)$$

ppo-FEV1 antes de la neumonectomía:

ppo-FEV1 = FEV1 preoperatorio x (1-fracción de perfusión total para el pulmón a resecar) (5)

ppo-DLCO antes de la lobectomía:

$$\text{ppo-DLCO} = \text{DLCO preoperatorio} \times (1-a/b) \text{ (6)}$$

ppo-DLCO antes de la neumonectomía:

$$\text{ppo-DLCO} = \text{DLCO preoperatorio} \times (1\text{-fracción de perfusión total para el pulmón a resecar}) \text{ (7)}$$

ppo-VO2 máximo antes de la lobectomía:

$$\text{ppo-VO2 pico} = \text{VO2 preoperatorio máximo} \times (1-a/b) \text{ (8)}$$

ppo-VO2 máximo antes de la neumonectomía:

$$\text{ppo-VO2 pico} = \text{VO2 preoperatorio máximo} \times (1\text{-fracción de perfusión total para el pulmón a resecar}) \text{ (9)}$$

La primera estimación de la función pulmonar residual debe calcularse basándose en el recuento de segmentos. Solo se deben tener en cuenta los segmentos que no estén totalmente obstruidos: se debe preservar la permeabilidad del bronquio (broncoscopia) y la estructura del segmento (tomografía computarizada). Los pacientes con función límite deben necesitar un cálculo basado en imágenes de la función pulmonar residual: gammagrafía de

ventilación o perfusión antes de la neumonectomía, o tomografía computarizada cuantitativa antes de la lobectomía o neumonectomía.

Tanto la gammagrafía de ventilación como la gammagrafía de perfusión ofrecen una buena predicción de la función pulmonar posoperatoria; sin embargo, no hay ningún beneficio adicional al realizar ambos. Aparte del FEV1, la DLCO y VO2max se han utilizado en el análisis de función dividida y se han incluido con éxito en los algoritmos de valoración.

Estratificación del riesgo

Ha recomendado el uso de puntuaciones de riesgo global para estratificar el riesgo y calcular la morbilidad y mortalidad perioperatoria ajustada al riesgo en pacientes sometidos a resección pulmonar por cáncer de pulmón. Las puntuaciones de riesgo no predicen el futuro y su objetivo principal no es seleccionar pacientes para cirugía. Más bien, su valor radica en el cribado y la estratificación del riesgo para decidir si es necesario realizar más pruebas funcionales para tomar una decisión clínica más informada. Sin embargo, la estratificación del riesgo es cada vez más difícil dada la plasticidad que existe en los umbrales para determinar la función cardiopulmonar límite. No parece haber ninguna definición estandarizada internacionalmente de riesgo inaceptable; los pacientes tienen un riesgo bajo, medio o alto de morbilidad y mortalidad perioperatoria.

Los sistemas específicos de puntuación del riesgo de cirugía torácica incluyen las puntuaciones revisadas de Eurolung 1 y 2 y el índice de riesgo cardíaco

revisado torácico (ThRCRI), que es una modificación del índice de riesgo cardíaco revisado(133–135). El índice revisado de riesgo cardíaco Eurolung 1 y 2, que estiman la morbilidad y la mortalidad a 30 días, son altamente predictivas de los resultados ajustados al riesgo (área bajo la curva de 0,710 y 0,737, respectivamente)(119).

Se recomienda el thoracoscore en las guías de Cirugía Torácica Británica y del Instituto Nacional de Excelencia Clínica(123,136). Sin embargo, tiene poca capacidad de discriminación y predicción de la mortalidad y las complicaciones pulmonares posoperatorias después de la resección pulmonar electiva(120,137). También se han utilizado varios sistemas de puntuación de riesgo quirúrgico general, como la puntuación de gravedad fisiológica y operatoria para la enumeración de la mortalidad y la morbilidad y la calculadora de riesgo del Programa de mejora de la calidad quirúrgica nacional del Colegio Estadounidense de Cirujanos, para cuantificar el riesgo perioperatorio de los pacientes de cirugía torácica. Existen limitaciones para la utilidad de muchos de estos modelos. La mayoría de las recomendaciones son de evidencia de calidad moderada a baja y muchas se derivan de grupos de consenso y opiniones basadas en expertos.

Las guías europeas, británicas y norteamericanas relativas a la evaluación preoperatoria de los pacientes que se consideran para la resección pulmonar incluyen complejos algoritmos multifacéticos para ayudar a los anestesiólogos y cirujanos en la toma de decisiones clínicas perioperatorias(72,121,123). Aunque adoptan un enfoque muy similar, difieren en muchos aspectos clave. Es importante destacar que existe una falta de consenso con respecto a los valores

de umbral que denotan mayores niveles de riesgo (p. Ej., Espirometría, prueba de esfuerzo), la utilidad de diferentes pruebas de esfuerzo y cómo optimizar mejor la capacidad funcional. Factores como la fragilidad y la rehabilitación no se abordan de forma rutinaria. Además, la evidencia reciente sugiere una heterogeneidad significativa en la captación e implementación clínicas.

Con toda esta información distintas sociedades han propuesto metodologías similares basadas en tres pilares, la función pulmonar medida por el FEV1 y la DLCO, la estimación postoperatoria de dichas variables (tamaño de la resección) y la capacidad aeróbica(19,72,121), sin embargo estas metodologías carecen en muchos casos de validación. El objetivo de este trabajo por tanto es validar la guía más reciente y de más uso, la propuesta por la ACCP(121).

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis

Un estudio previo (89) nos permite estimar como riesgo quirúrgico bajo una mortalidad del 2% y como riesgos significativamente diferentes una mortalidad del 5% para el intermedio y un 10% para el alto, por tanto la clasificación de la AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS discrimina entre los pacientes de riesgo alto, intermedio o bajo definidos según las proporciones indicadas más arriba respectivamente.

Objetivo primario

- Determinar si los distintos grados de la clasificación de la ACCP se asocian a aumentos de riesgo de mortalidad a 60 días en nuestra muestra, con proporciones del 2%, 5% y 10% respectivamente.

Objetivos secundarios

- Determinar la supervivencia a 5 años de los pacientes operados en comparación con los no operados en nuestra muestra.
- Determinar la supervivencia a 5 años de los pacientes operados y los factores preoperatorios que influyen en ella.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se trata de un estudio de cohortes retrospectivo, realizado en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Se utilizaron los registros de pacientes que habían sido incluidos en un estudio previo (91) y desde 2011 se vienen recogiendo los datos de los pacientes candidatos a intervención en un registro en el que prospectivamente se recogen las variables estudiadas en este trabajo.(138)

Todos los pacientes recibieron la asistencia perioperatoria de acuerdo con los estándares de nuestro centro en el momento de la intervención. Esta atención incluyó en todos los casos al menos: 1) evaluación preoperatoria de la aptitud para la cirugía de acuerdo con la normativa de la ERS/ESTS(72), 2) ventilación protectora durante todo el procedimiento, así como al menos tres maniobras de reclutamiento en el pulmón dependiente, 3) analgesia regional postoperatoria, 4) suministro continuo de oxígeno en la URPA con una máscara de Venturi (meta de SaO₂ > 92%) 5) medidas profilácticas para la neumonía en la URPA, 6) fisioterapia y 7) rehabilitación temprana (al día siguiente) en la sala. La extubación fue realizada típicamente en el quirófano antes de bajar a la URPA.

Los pacientes que no se consideraron funcionalmente aptos o que rechazaron el procedimiento recibieron la alternativa estándar de tratamiento oncológico y fueron seguidos y utilizados como cohorte de comparación. Los pacientes no operados recibieron quimio-radioterapia de acuerdo con los protocolos del

momento, a excepción de un caso de ablación con radiofrecuencia y dos pacientes que declinaron cualquier tratamiento aparte del paliativo.

El seguimiento de los pacientes sigue hasta la actualidad consultando periódicamente las historias clínicas y con llamadas telefónicas, la última actualización de la supervivencia para este estudio se hizo el 16 de octubre de 2020.

Pacientes

El universo del estudio son pacientes mayores de dieciocho años, programados para cirugía torácica por cáncer de pulmón primario o secundario, que requerían intervención quirúrgica anatómica, sin evidencia de enfermedad pulmonar inflamatoria o fibrótica activa ni ninguna otra comorbilidad suficientemente grave para contraindicar la cirugía. Los pacientes con enfermedad cardíaca activa o sospechada fueron sometidos a estudio de su aptitud fisiológica para ser operados de acuerdo con las directrices de la ERS/ESTS(72).

Tamaño muestral

Para conseguir una potencia del 80% para detectar diferencias en el contraste de la hipótesis nula H_0 : Las proporciones de los 3 grupos son iguales mediante una prueba Chi cuadrado para 3 muestras independientes, teniendo en cuenta que el nivel de significación es del 0,05 y asumiendo que las proporciones esperadas de mortalidad por los 3 grupos son 2% para el grupo de bajo riesgo,

5% para el grupo de riesgo intermedio y 10% para el grupo de alto riesgo se necesita un total de 374 unidades experimentales distribuidas entre los 3 grupos.

Variable Principal

La variable principal era la proporción de fallecidos en los primeros 60 días tras la intervención (mortalidad quirúrgica) de acuerdo con la clasificación de la American College of Chest Physicians(121).

Clasificación de riesgo: Las espirometrías y la prueba de difusión pulmonar de monóxido de carbono se hicieron de acuerdo con normas internacionales (139,140) mediante los aparatos TransferScreen II y posteriormente MasterScreen PFT system (Jaeger, 17 Hochberg, Germany). El FEV1 utilizado para la evaluación preoperatoria fueron los obtenidos 20 minutos después de la inhalación de 400 µg de salbutamol. La DLCO se corrigió para los valores de la hemoglobina de los pacientes. Los valores teóricos fueron los utilizados en nuestro laboratorio en ese momento(141).

La prueba de esfuerzo progresiva máxima limitada por síntomas se realizó de acuerdo con las directrices publicadas(142), en un cicloergómetro con freno electromagnético (ER-900, Jaeger, Hochberg, Alemania) utilizando un protocolo escalonado de 20 w por minuto hasta el máximo hasta que el paciente paraba por síntomas a un máximo de síntomas limitados. La ventilación y el intercambio de gases pulmonares se midieron respiración por respiración con los sistemas Quark b2 (Cosmed, Roma, Italia) y Oxycon Alfa (Jaeger, Hochberg, Alemania).

La señal se promedió cada 20 segundos para obtener VO₂pico. Los valores de referencia para el VO₂pico fueron los de Hansen et al(143).

La función postoperatoria predicha (ppo) se determinó de acuerdo con el número de segmentos a ser resecados utilizando la fórmula de Wernly et al. (144), teniendo en cuenta sólo los segmentos que no estaban totalmente obstruidos. Cuando se preveía una neumonectomía, para obtener los valores de ppo-FEV1 y ppo-DLCO, se realizó una exploración cuantitativa de perfusión pulmonar (izquierda/derecha). En resumen, las estimaciones postoperatorias del FEV1 y DLCO consistieron en restar la contribución de la porción de pulmón a extirpar de la función pulmonar preoperatoria utilizando la siguiente ecuación:

Número de segmentos funcionales del pulmón enfermo – número de segmentos obstruidos (estimado por técnicas de imagen y/o broncoscopia) = T

T – número de segmentos funcionales a resecar = R

Valores ppo = valor preoperatorio × R/T

Donde T es el número total de segmentos funcionales antes de la operación y R es el número esperado de segmentos funcionales después de la operación. A efectos de la estimación postoperatoria, los pulmones se dividieron en segmentos funcionales que son diferentes de los segmentos anatómicos. Se considera que hay 10 segmentos funcionales en el pulmón derecho (lóbulo

superior, 3; lóbulo medio, 2; y lóbulo inferior, 5) y 9 en el pulmón izquierdo (lóbulo superior 5; lóbulo inferior 4)(72).

Con estos datos se clasificaron los pacientes según el riesgo de la clasificación ACCP que clasifica los pacientes en alto, intermedio y bajo riesgo(121).

Otras Variables

La edad, el sexo, el tipo y extensión de la cirugía y las estirpes tumorales se cogieron del registro, cuya fuente primaria eran las HC del hospital.

Para los estadios se utilizó la 8ª edición de la Clasificación TNM(145).

La supervivencia se ha calculado tomando en cuenta la fecha de la cirugía (a quienes se les ha sometido a la misma) y la fecha de la realización de la ergoespirometría respiratoria (a quienes no han sido intervenidos quirúrgicamente).

Análisis estadístico

Los resultados se muestran como media y desviación estándar, mediana (rango intercuartílico) o frecuencia (error estándar de la proporción) dependiendo del tipo de variable. Los parámetros normalmente distribuidos se compararon mediante pruebas t no emparejadas de 2 colas y ANOVA de 1 vía; las variables no distribuidas normalmente (es decir supervivencia) fueron comparadas usando la prueba de Mann-Whitney o la prueba de Kruskal-Wallis. Las proporciones se compararon mediante pruebas exactas. La probabilidad condicional de

supervivencia se estimó utilizando el método Kaplan-Meier desde el momento de la prueba de ejercicio para comparar operados con 14 pacientes no operados, o desde el día de la intervención para comparar los diferentes grupos funcionales. Las funciones de supervivencia se compararon mediante la prueba de log-rank. Para identificar asociaciones entre dos variables se utilizaron las pruebas de chi cuadrado y regresión logística en el análisis multivariable. Se consideraron variables a incluir en el modelo: edad >70 años, sexo, ppo-FEV1 <60%, ppo-DLCO >60%, VO2 <75%, riesgo ACCP no bajo, cir. metástasis, neumonectomía, toracotomía vs. VATS y lado izquierdo. Un valor de p inferior a 0,05 fue considerado significativo.

Ética

El estudio se llevó a cabo de conformidad con la Declaración de Helsinki. Tanto en el trabajo inicial, el Comité de Ética en Investigación en Humanos de nuestro Hospital (89)(CEIC del Área Sanitaria 1 de Madrid, protocolo 04/98) como en el registro posterior (mismo comité, protocolo 181/11) (138), aprobaron el estudio.

Los pacientes incluidos dieron su consentimiento informado para participar antes de la cirugía.

RESULTADOS

Datos en toda la muestra

Durante el período estudiado (marzo 2012 a febrero 2019), fueron evaluados para cirugía 456 pacientes, de los cuales 384 fueron sometidos a resección pulmonar y en 72 casos se desestimó la cirugía. La supervivencia a los 5 años de toda la muestra fue del 35,2%, 6,9% en los inicialmente se consideraron quirúrgicos, pero no llegaron a ser operados y del 40,3% entre los que finalmente se operaron. La edad media de la población fue de 66,9 (DE=9,8) años, siendo los pacientes no operados ligeramente mayores que los operados (Tabla 1). En conjunto tenían una disminución leve del FEV1, de la DLCO y del VO2, más acusada en los no operados (Tabla 1).

Tabla 1. Características generales de la muestra general

	Total n=456		No Operados n= 72		Operados n=384		p
	media	DE	media	DE	media	DE	
Supervivencia* (sem)	164,3	185,9	89,5	163,5	180,4	182,2	<0,001
EDAD (años)	66,9	9,8	69,4	9,2	66,5	9,9	0,018
FEV1 (%)	77,2	21,5	61,5	15,6	80,2	22,5	<0,001
ppo-FEV1 (%)	65,9	19,4	61,3	15,7	66,7	20,0	0,012
DLCO (%)	74,9	21,2	66,3	20,9	76,5 ⁽¹⁾	21,2	<0,001
ppo-DLCO (%)	63,8	19,5	65,9	20,9	63,4	19,3	0,036
VO2 (%)	70,1	15,0	63,9	14,3	71,3	15,2	<0,001
VO2 (ml/min/kg)	17,4	4,3	16,3	4,2	17,6	4,3	0,102
Porcentaje reseado					16,7	10,9	

DE = Desviación estándar, sem = semanas, ppo = predicho postoperatorio, VO2 = Consumo máximo de oxígeno, * = mediana y rango intercuartílico, ⁽¹⁾ n=381.

La mediana de supervivencia del grupo fue de 164 (rango intercuartílico 185) semanas, siendo significativamente más alta en los operados. Un 79% de los pacientes eran varones (Tabla 1).

Tabla 2. Distribución por sexos de la muestra general

SEXO	Total n = 456		Operados n = 384		No operados n = 72		p
	frec abs	frec rel	frec abs	frec rel	frec abs	frec rel	
MUJER	96	21,1%	92	24,0%	4	5,6%	0,001
VARON	360	78,9%	292	76,0%	68	94,4%	0,001

frec abs = frecuencias absolutas, frec rel = frecuencias relativas.

El tumor más frecuente fue el adenocarcinoma (43%), seguido del epidermoide (31,4%) y luego el tumor de células grandes (7,9%). Solo en 5 pacientes no se pudo determinar la estirpe tumoral (Tabla 3).

Tabla 3. Estirpes tumorales encontrados en la muestra

TIPO DE CÁNCER	Total n = 456		Operados n = 384		No operados n = 72		p
	frec abs	frec rel	frec abs	frec rel	frec abs	frec rel	
Adenocarcinoma	196	43,0%	176	45,8%	20	27,8%	0,007
Epidermoide	143	31,4%	117	30,5%	26	36,1%	0,255
Células grandes	36	7,9%	20	5,2%	16	22,2%	0,000
Microcítico	3	0,7%	2	0,5%	1	1,4%	0,281
Neuroendocrino	18	3,9%	16	4,2%	2	2,8%	0,342
Metástasis	55	12,1%	53	13,8%	2	2,8%	0,012
Desconocido	5	1,1%	0	0,0%	5	6,9%	0,000

frec abs = frecuencias absolutas, frec rel = frecuencias relativas

Como era de esperar, la mayor parte de los tumores estaban en estadios I y II, especialmente en el IIb (Tabla 4).

Tabla 4. Estadios de los tumores broncogénicos no microcíticos en la muestra general

Estadio	Total n = 377		Operados n = 317		No operados n = 60		p
	frec abs	frec rel	frec abs	frec rel	frec abs	frec rel	
1a	43	11,4%	36	11,4%	7	11,7%	0,398
1b	72	19,1%	70	22%	2	3,3%	0,001
2a	23	6,1%	17	5,4%	6	9,9%	0,208
2b	166	44%	151	47,6%	15	25%	0,000
3a	33	8,6%	22	6,9%	11	18,3%	0,006
3b	21	5,5%	14	4,4%	7	11,6%	0,044
4	19	5%	7	2,2%	12	20%	0,000

LSD = Lóbulo superior derecho, LM = lóbulo medio, LID = lóbulo inferior derecho, LSI = lóbulo superior izquierdo, LII = lóbulo inferior izquierdo.

Más de la mitad de los tumores broncogénicos se localizaban en los lóbulos superiores, sin que hubiera diferencias entre estirpes (Tabla 5).

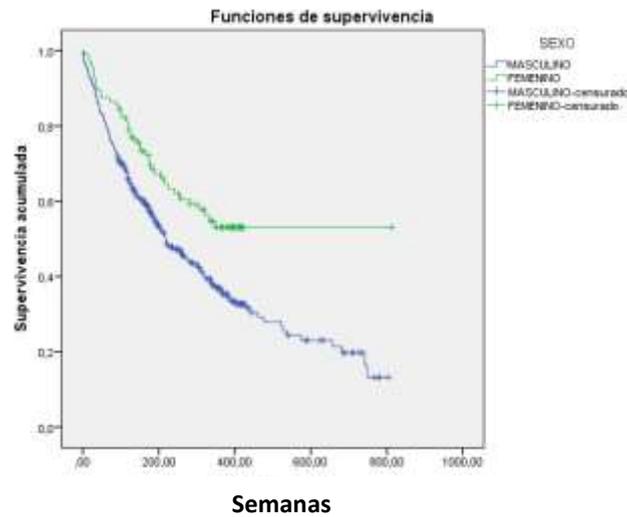
Tabla 5. Localizaciones de los tumores según la estirpe (se excluyen las metástasis y los de estirpe desconocida).

LOC.	Total n = 396		AdenoCa. n=196 49%		Epiderm. n=143 36%		Cél. gran. n=36 9%		Microcít. n=3 1%		NE/Carcino. n=18 5%		p
	frec abs	frec rel	frec abs	frec rel	frec abs	frec rel	frec abs	frec rel	frec abs	frec rel	frec abs	frec rel	
LSD	96	24,3%	75	38,5%	49	34,3%	16	43,3%	2	66,7%	4	20,0%	0,043
LM	10	2,6%	10	4,9%	5	3,7%	1	3,3%	0	0,0%	0	0,0%	0,302
LID	43	11,0%	23	11,9%	32	22,2%	6	16,7%	1	33,3%	5	30,0%	0,259
LSI	69	17,3%	56	28,7%	38	26,9%	6	16,7%	0	0,0%	4	20,0%	0,085
LII	40	10,1%	32	16,1%	19	13,0%	7	20,0%	0	0,0%	5	30,0%	0,170

No están incluidos las metástasis, los tumores microcíticos, tumores neuroendocrinos y tumores no tipificados. AdenoCa = adenocarcinoma, Carcino. = carcinoide, Cél. Grand. = células grandes, Epiderm. = epidermoide, LID = lóbulo inferior derecho, LII = lóbulo inferior izquierdo, LM = lóbulo medio, LOC. = localización, LSD = lóbulo superior derecho, LSI = lóbulo superior izquierdo, Microcít. = microcítico, NE = neuroendocrino.

La función de supervivencia fue significativamente diferente según el sexo, siendo mayor en el sexo femenino (Figura 1), así como también era diferente en función de si se hubiesen intervenido (Figura 2).

Figura 1. Función de supervivencia según el sexo.

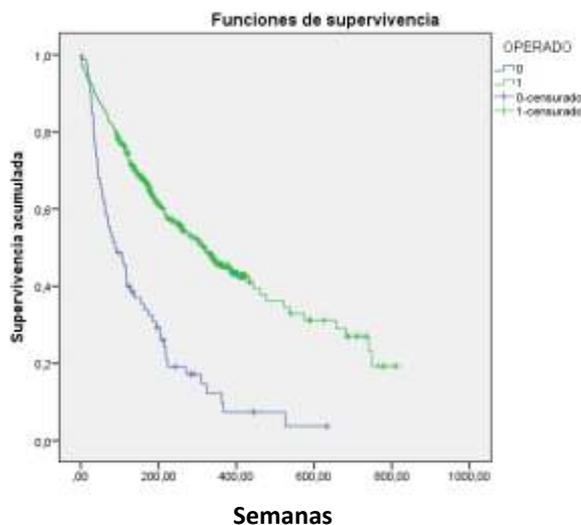


Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	9.749	1	.002

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los dos sexos.

Figura 2. Función de supervivencia según se haya o no operado al paciente



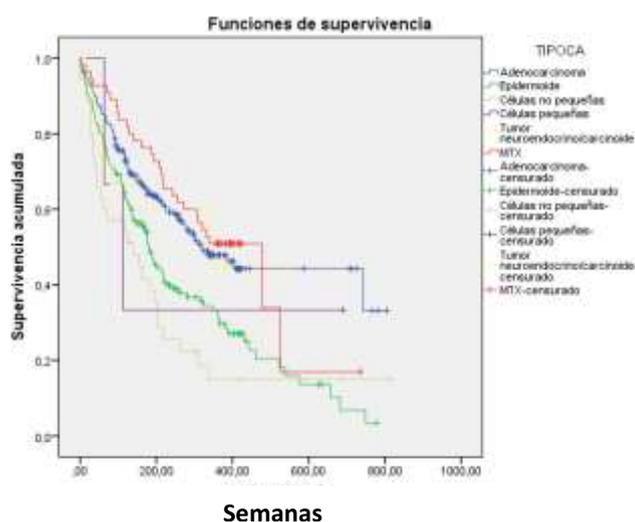
Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	51.086	1	.000

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia según se haya intervenido o no.

La función de supervivencia también fue diferente según la estirpe del tumor, siendo menor en los tumores epidermoides y en los indiferenciados (Figura 3).

Figura 3. Supervivencia según el tipo de cáncer



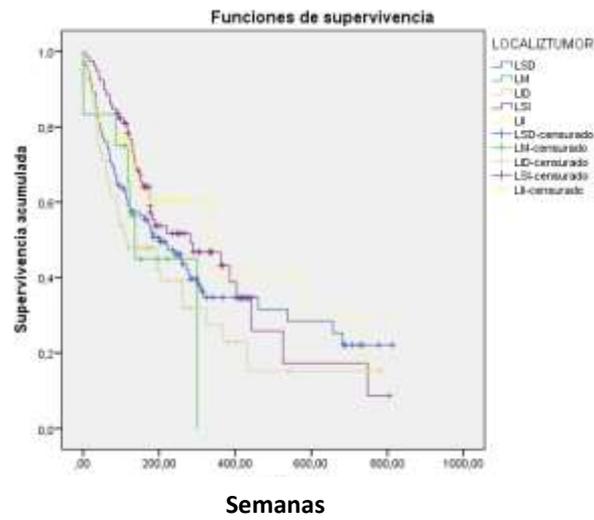
Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	26.376	5	.000

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia según la estirpe tumoral.

No se observaron diferencias en la supervivencia según la localización del tumor (Figura 4).

Figura 4. Función de supervivencia según la localización de los tumores



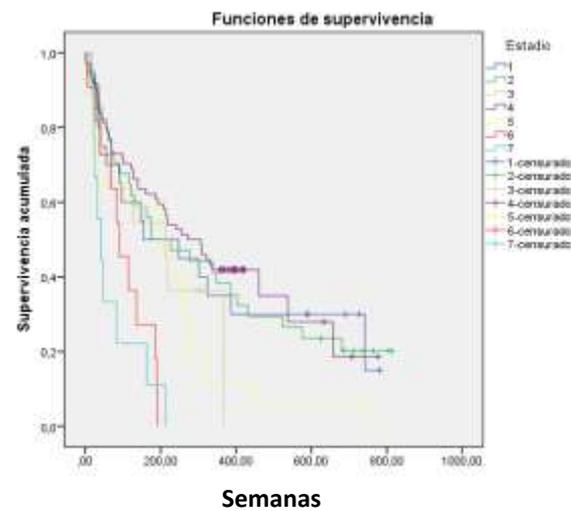
Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	6.980	4	.137

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia según la localización del tumor.

Como era de esperar, la supervivencia también fue diferente según los estadios, pero a expensas de los estadios superiores al II (Figura 5).

Figura 5. Función de supervivencia según el estadio



Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	32.090	6	.000

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia según estadio.

Datos en los pacientes operados.

De los 384 operados, se excluyeron 3 pacientes en los que no se disponía de datos completos de función pulmonar para su análisis y 15 fallecieron (3,9%) en los primeros 60 días. La supervivencia a los 5 años fue del 40,2%, con una mediana de supervivencia de 180,4 (Rango intercuartil 182,2) semanas. La edad media de la población fue de 66,6 (DE=9,9) años, siendo los pacientes fallecidos más jóvenes que los no fallecidos. En los pacientes que fallecieron tenían peor función pulmonar y haber sido sometidos a una mayor resección pulmonar ($p=0,055$) (Tabla 6).

Tabla 6. Características generales de los pacientes operados. m60 = mortalidad en los primeros 60 días

	Total n = 381		Vivos n = 366		m60 n = 15		p
	media	DE	media	DE	media	DE	
EDAD	66,61	9,87	66,50	9,90	69,40	9,20	0,018
FEV1 (%)	79,46	22,27	80,20	22,50	61,50	15,60	<0,001
ppo-FEV1 (%)	66,51	19,90	66,73	20,05	61,27	15,72	0,012
DLCO (%)	76,10	21,26	76,50	21,28	66,25	20,91	<0,001
ppo-DLCO (%)	63,47	19,32	63,37	19,25	65,91	20,88	0,036
VO2 (%)	71,52	15,25	71,72	15,41	66,60	10,61	0,207
VO2 (ml/min/kg)	17,54	4,27	17,60	4,30	16,07	3,45	0,102
Porcentaje resecao	16,74	10,94	16,52	10,85	22,02	13,00	0,055

Un 76,4% de la muestra eran varones (Tabla 7). El tumor más frecuente, al igual que en la muestra general, fue el adenocarcinoma (46,5%), seguido del

epidermoide (30,4%) y luego el tumor de células grandes (5%), 51 pacientes se operaron de metástasis (Tabla 8).

Tabla 7. Mortalidad entre los operados según el sexo

SEXO	Total n = 381		Vivos n = 366		m60 n = 15		p
	frec abs	frec rel	frec abs	frec rel	frec abs	frec rel	
MUJER	90	23,6%	89	24,3%	1	6,7%	0,115
VARON	291	76,4%	277	75,7%	14	93,3%	0,115

Tabla 8. Estirpes tumorales de los pacientes

ESTIRPE	Total n = 381		Vivos n = 366		m60 n = 15		p
	frec abs	frec rel	frec abs	frec rel	frec abs	frec rel	
AdenoCa.	177	46,5%	171	46,7%	6	40,0%	0,350
Epiderm.	116	30,4%	110	30,1%	6	40,0%	0,285
Cél. gran.	19	5,0%	17	4,6%	2	13,3%	0,127
Microcít.	2	0,5%	2	0,5%	0	0,0%	0,383
NE/Carcino	16	4,2%	16	4,4%	0	0,0%	0,283
Metástasis	51	13,4%	50	13,7%	1	6,7%	0,294

No hubo diferencias significativas en los estadios de los pacientes en función de la mortalidad quirúrgica, con excepción de los tumores en los estadios III (Tabla 9). Tampoco hubo diferencias relevantes en la localización de los tumores (Tabla 10). Sí hubo una proporción mayor ($p=0,002$) de fallecidos a los que se les había practicado una neumonectomía (Tabla 11). La proporción de fallecimientos fue también significativamente en los pacientes sometidos a cirugía abierta (Tabla 12).

Tabla 9. Distribución de los pacientes operados según el estadio (se han excluido los pacientes intervenidos por metástasis)

ESTADIO	Total n = 330		Vivos n = 316		m60 n = 14		p
	frec abs	frec rel	frec abs	frec rel	frec abs	frec rel	
1a	94	28,5%	93	29,4%	1	7,1%	0,069
1b	77	23,3%	73	23,1%	4	28,6%	0,354
2a	26	7,9%	26	8,2%	0	0,0%	0,204
2b	28	8,5%	25	7,9%	3	21,4%	0,073
3a	48	14,5%	45	14,2%	3	21,4%	0,296
3b	9	2,7%	6	1,9%	3	21,4%	0,000
4	48	14,5%	48	15,2%	0	0,0%	0,105

Tabla 10. Distribución de los pacientes operados en función de la localización de los tumores

Localización	Total n = 381		Vivos n = 366		m60 n = 15		p
	frec abs	frec rel	frec abs	frec rel	frec abs	frec rel	
LSD	135	35,4%	130	35,5%	5	33,3%	0,393
LM	19	5,0%	16	4,4%	3	20,0%	0,010
LID	60	15,7%	57	15,6%	3	20,0%	0,359
LSI	105	27,6%	102	27,9%	3	20,0%	0,319
LII	62	16,3%	61	16,7%	1	6,7%	0,235

Tabla 11. Distribución de los pacientes operados según el tipo de resección

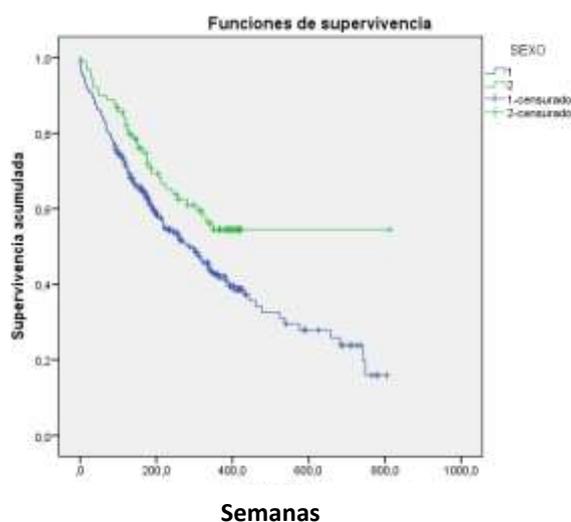
Tipo de resección	Total n = 381		Vivos n = 366		m60 n = 15		p
	frec abs	frec rel	frec abs	frec rel	frec abs	frec rel	
Resecc. en cuña/atípica	56	14,7%	54	14,8%	2	13,3%	0,394
Segmentectomía	55	14,4%	55	15,0%	0	0,0%	0,107
Lobectomía	223	58,5%	215	58,7%	8	53,3%	0,366
Bilobectomía	12	3,1%	12	3,3%	0	0,0%	0,309
Neumonectomía	35	9,2%	30	8,2%	5	33,3%	0,002

Tabla 12. Distribución de los pacientes según el tipo de cirugía realizada

CIRUGÍA	Total n = 38		VIVO n = 36		M60 n = 15		p
	frec abs	frec rel	frec abs	frec rel	frec abs	frec rel	
VATS	197	51,7%	195	53,3%	2	13,3%	0,004
ABIERTA	184	48,3%	171	46,7%	13	86,7%	0,004

Dentro de los pacientes intervenidos, la supervivencia fue peor en los varones (Figura 6) y en los pacientes con carcinoma epidermoide e indiferenciado (Figura 7).

Figura 6. Función de supervivencia según el sexo

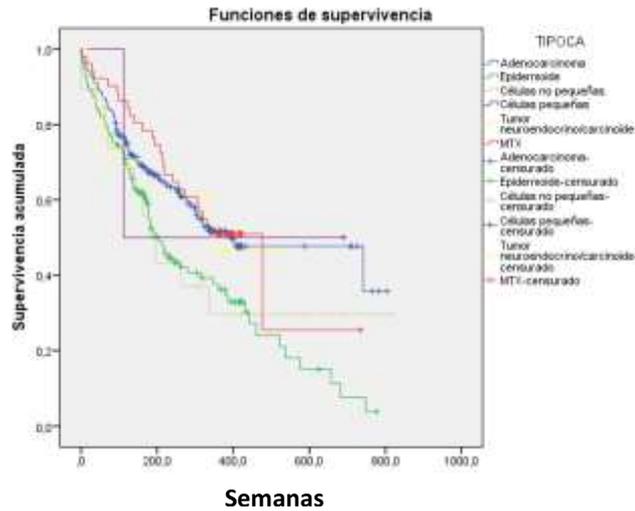


Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	5.574	1	.018

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia según SEXO.

Figura 7. Función de supervivencia de los pacientes intervenidos según la estirpe tumoral



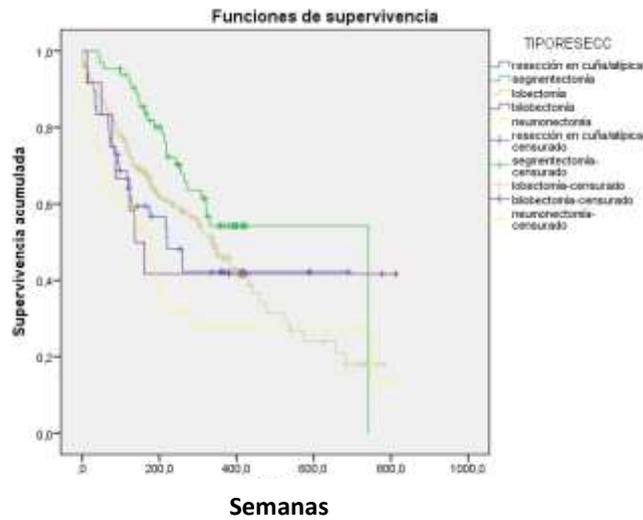
Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	12.884	5	.024

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia según la estirpe tumoral.

Sin embargo, no hubo diferencias en función de la localización del tumor (Figura 8). La supervivencia fue diferente en función del estadio (Figura 9). La función de supervivencia fue progresivamente peor según el tamaño de la resección (Figura 10).

Figura 10. Función de supervivencia entre los operados según el tipo de resección



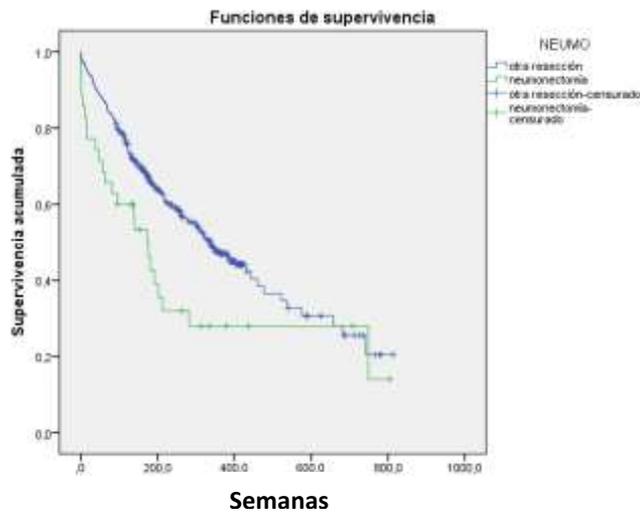
Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	10.704	4	.030

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia según el tipo de resección.

Las bilobectomías tenían un comportamiento similar a las neumonectomías. Sorprende que las resecciones atípicas se asociaran también a una peor supervivencia (Figura 10). Para mayor detalle analizamos las funciones de supervivencia de los pacientes neumonectomizados en comparación con los otros tipos de resecciones (Figura 11).

Figura 11. Función de supervivencia de los pacientes neumonectomizados en comparación con el resto



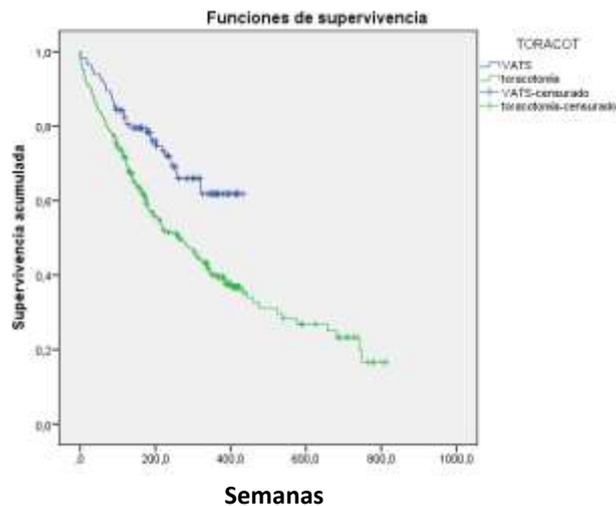
Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	6.155	1	.013

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia según se haya o no realizado neumonectomía.

La función de supervivencia también fue mejor para los pacientes operados por videotoracoscopia (Figura 12). No hubo diferencias según el lado intervenido (Figura 13).

Figura 12. Función de supervivencia en los pacientes con videotoracoscopia comparado con el resto

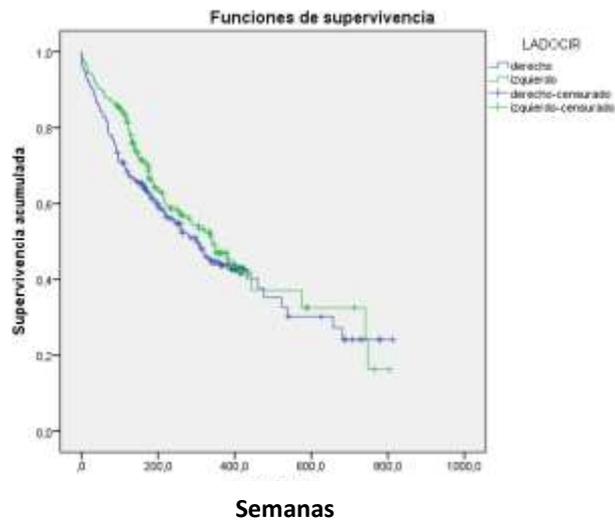


Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	13.078	1	.000

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia según se haya realizado cirugía abierta o por VATS.

Figura 13. Función de supervivencia según el lado intervenido



Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1.017	1	.313

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia según el lado de la cirugía.

Validación del algoritmo de la American College of Chest Physicians

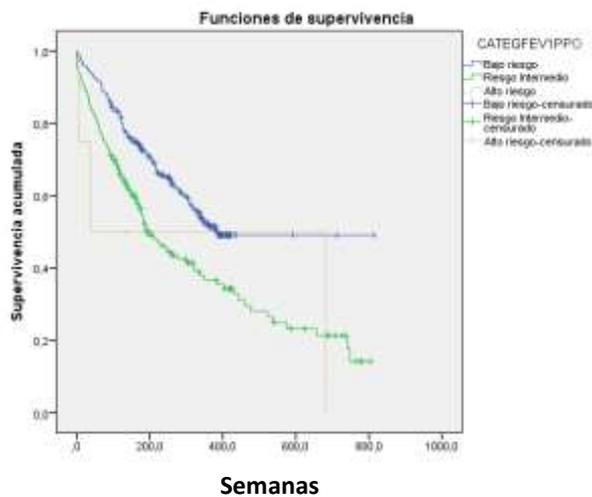
Un poco más de la mitad de los pacientes presentaban un FEV1 y DLCO previstas postoperatorias por encima del 60% (Tabla 13), y la mayoría de los pacientes a los que se les practicó ergometría tenían valores entre el 35 y el 75%. Un número muy reducido de pacientes presentaban ppo-FEV1 y ppo-DLCO por debajo del 30%. De acuerdo con el algoritmo de la ACCP, el 60% eran de bajo riesgo (Tabla 13). Como era de esperar la proporción de pacientes que falleció era superior en las categorías de mayor riesgo (Tabla 13).

Tabla 13. Distribución de pacientes por categorías de riesgo de acuerdo con los criterios de la ACCP

	Total n = 381		Vivos n = 366		m60 n = 15		p
	frec abs	frec rel	frec abs	frec rel	frec abs	frec rel	
ppo-FEV1 (%)							
>60	215	56,4%	212	57,9%	3	20,0%	0,006
30-60	162	42,5%	151	41,3%	11	73,3%	0,019
<30	4	1,0%	3	0,8%	1	6,7%	0,037
ppo-DLCO (%)							
>60	194	50,9%	193	52,7%	1	6,7%	0,001
30-60	178	46,7%	165	45,1%	13	86,7%	0,003
<30	9	2,4%	8	2,2%	1	6,7%	0,213
VO2 (%)							
>75	90	38,6%	86	39,4%	4	26,7%	0,243
35-75	142	60,9%	131	60,1%	11	73,3%	0,235
<35	1	0,4%	1	0,5%	0	0,0%	0,385
RIESGO ACCP							
BAJO	232	60,9%	229	62,6%	3	20,0%	0,002
MEDIO	130	34,1%	119	32,5%	11	73,3%	0,002
ALTO	19	5,0%	18	4,9%	1	6,7%	0,381

Como podemos ver en las figuras 14 a 17, la supervivencia a largo plazo también estaba relacionada con los umbrales clasificatorios del algoritmo de la ACCP, para el ppo-FEV1, ppo-DLCO y riesgo, pero no para el VO2, sugiriendo que este último umbral es menos discriminatorio.

Figura 14. Función de supervivencia según la categoría del FEV1

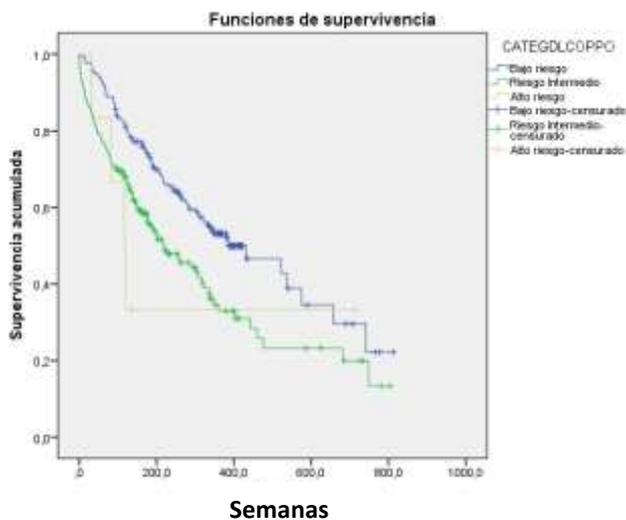


Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	14.643	2	.001

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia según la categoría del ppo-FEV1.

Figura 15. Función de supervivencia según la categoría de la ppo-DLCO

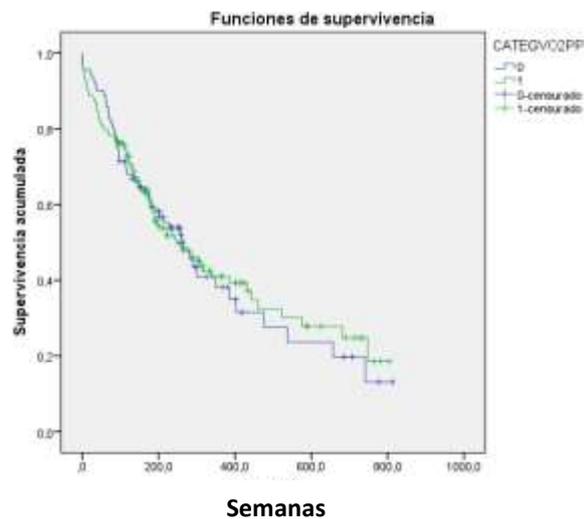


Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	13.545	2	.001

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia según la categoría de la ppo-DLCO

Figura 16. Función de supervivencia según la categoría del VO2

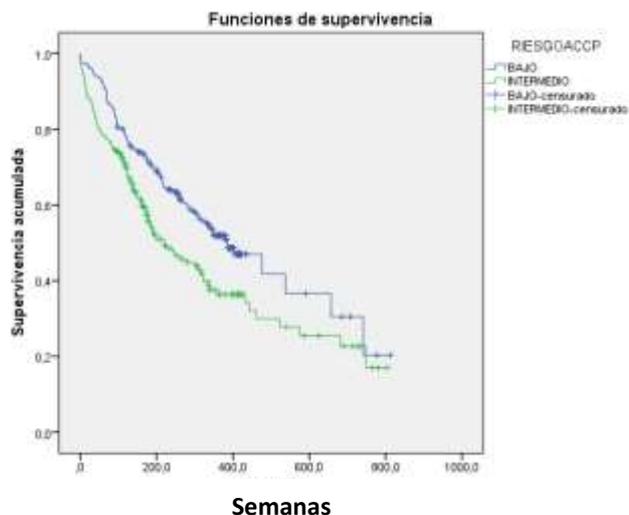


Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	.049	1	.825

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia según la categoría de la VO2.

Figura 17. Función de supervivencia según el riesgo de la ACCP



Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	8.305	1	.004

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia según el riesgo de la ACCP.

Varios de los factores de riesgo analizados se relacionan con la mortalidad quirúrgica, en concreto la edad, la función pulmonar (FEV1 y DLCO) <60%, el riesgo según la escala de la ACCP y las neumonectomías (Tabla 14). Cuando analizamos estos factores en un modelo multivariante, solo tres factores presentan riesgo independiente: la edad mayor de 70 años (RR = 10,5; IC 95% 2,4 – 46,2), el riesgo de la ACCP no bajo (RR = 4,6; IC 95% 1,2 – 18) y la neumonectomía (RR = 10,6; IC 95% 2,6 – 43, 5) (Tabla 15).

Tabla 14. Asociación entre factores de riesgo individuales y Riesgo relativo de mortalidad quirúrgica

	RR	LI 95%	LS 95%
EDAD >70 años	6,014	1,668	21,677
SEXO	0,481	0,154	1,5
ppo-FEV1 <60%	3,472	11,111	1,085
ppo-DLCO<60%	3,708	1,003	13,713
ppo-DLCO >60%	0,293	0,079	1,083
VO₂ <75%	1,847	0,57	5,987
RIESGO ACCP NO BAJO	6,667	23,810	1,848
CIR. METÁSTASIS	0,433	0,056	3,361
NEUMONECTOMÍA	5,6	1,797	17,451
TORACOTOMÍA vs. VATS	7,407	1,648	33,286
LADO IZQUIERDO	0,597	0,198	1,799

CIR. = cirugía, ppo= predicho postoperatorio, LI 95% = límite inferior del intervalo de confianza del 95%, LS 95%= límite superior del intervalo de confianza del 95%, RR = riesgo relativo, VATS = videotoracoscopia.

Tabla 15. Factores de riesgo independientes para mortalidad quirúrgica en los primeros 60 días

	RR	LI 95%	LS 95%
EDAD >70 años	10,516	2,394	46,199
RIESGO ACCP ELEVADO	4,621	1,188	17,970
NEUMONECTOMÍA	10,561	2,563	43,524

LI 95% = límite inferior del intervalo de confianza del 95%, LS 95%= límite superior del intervalo de confianza del 95%, RR = riesgo relativo.

DISCUSIÓN

En este trabajo destacamos que la supervivencia a los 5 años fue del 6,9% en los inicialmente se consideraron quirúrgicos, pero no llegaron a ser operados y del 40,3% entre los que finalmente se operaron. Esta cifra contrasta con la supervivencia neta global estandarizada por edad del 13% en el cáncer de pulmón en España(146–150). Encontramos que distintos factores como la edad, el sexo y la función preoperatoria, se relacionaban con la supervivencia a largo plazo, posiblemente por su influencia tanto en la operabilidad como en la supervivencia quirúrgica. En general los pacientes que no se operaron tenían mayor edad y peor función pulmonar (Tablas 1 a 5 y Figuras 1 a 5). Encontramos un peor pronóstico entre los varones (Figura 1) y entre los pacientes que tenían un carcinoma epidermoide o de células grandes (comparado con el adenocarcinoma) (Figuras 3 y 7) y, como era de esperar, los pacientes tuvieron peor supervivencia en los estadios III pero, aparentemente en contradicción con la supervivencia global del estadio IV (140), su supervivencia en nuestra muestra era comparable a la de los operados en estadio II. Esto se debe a que en estos pacientes la metástasis solía ser única, generalmente cerebral, pero por otro lado la afectación loco-regional era poco extensa y la función pulmonar buena. Estos resultados justifican la práctica del centro de operar el tumor primario en dichos pacientes. Algunos de los factores que influyen en la supervivencia, como el sexo y la estirpe tumoral, pueden estar interrelacionados. Las mujeres tienen más adenocarcinomas que los hombres, el 49% en comparación con el 34% de la presente serie. Estos tumores generalmente se localizan más en la periferia del parénquima del pulmón que los carcinomas de células escamosas y se pueden quitar con resecciones menos extensas, que se asocia a menos

complicaciones postoperatorias. Además de haberse presentado avances mayores es el tratamiento no quirúrgico del adenocarcinoma(151). Finalmente, por alguna razón los tumores se tienden a diagnosticar antes en las mujeres(152).

Un dato interesante es que las resecciones atípicas (Figura 10) tenían peor pronóstico que las segmentectomías y lobectomías. Esto puede ser porque se practicaron en pacientes con peor función o porque los márgenes de seguridad eran inferiores.

Los pacientes a los que se les intervino por videotoracoscopia tuvieron mejor pronóstico que los intervenidos por resección abierta, probablemente en relación con su menor extensión (Figura 12).

La mortalidad quirúrgica fue de 3,1% a los 30 días, 3,9% a los 60 días y 5,2% a los 90 días, este aumento de mortalidad entre los 30 y 90 días, cuando tiende a estabilizarse, es bien conocido y ha suscitado y sigue suscitando el debate sobre cuál es el rango temporal ideal que define la mortalidad quirúrgica, con partidarios que opinan que hasta 90 días las muertes se puede considerar fundamentalmente precipitadas por la cirugía y detractores que argumentan que cuanto más tiempo pasa más probable es que procesos distintos a la cirugía se sumen a las causas de mortalidad(153).

La mortalidad a 30 días (3,1%) es algo superior a la informamos en un estudio multicéntrico reciente con pacientes de varios hospitales de Madrid en el que encontramos una mortalidad a 30 días del 1,9%; sin embargo en ese estudio los

pacientes se habían reclutado entre 2016 y 2018, el porcentaje de neumonectomías fue más bajo (1,9% contra 9,2%) y el de metastasectomías sensiblemente mayor (23% contra 13,4%)(147). Esta tendencia a la reducción de la mortalidad se ha visto en otras instancias(148) y probablemente refleja la introducción de nuevas técnicas (Tabla 12)(154) una mejor selección de los pacientes(155) y una mayor calidad de los cuidados perioperatorios incluyendo analgesia y rehabilitación precoz (156).

Nosotros nos atuvimos a la mortalidad en los primeros 60 día por haber planteado así este trabajo. Quince pacientes de los 381 operados, fallecieron en los primeros 60 días (3,9%), los pacientes fallecidos presentaban una mayor edad, peor función pulmonar y una tendencia a una resección de mayor extensión (Tabla 6).

Encontramos que la clasificación de riesgo intermedio de la ACCP se relacionaba con la mortalidad a 60 días (Tabla 13) y también con la supervivencia a largo plazo (Figura 17). No así el nivel alto, pero es difícil interpretar este dato ya que una mayoría de los pacientes en los que se consideró que la cirugía era de alto riesgo no se operaron y sólo unos pocos enfermos de alto riesgo llegaron a la cirugía (Tabla 13), lo que puede haber introducido un sesgo de selección. También hay que tener en cuenta que los umbrales propuestos tanto por la European Respiratory Society/ European Society of Thoracic Surgeons (72) y la American College of Chest Physicians(121) se aplican predominantemente a personas a las que se le va a practicar una resección anatómica importante como lobectomía o neumonectomía, pero puede que no sean adecuados para resección no anatómicas, que fueron las que se practicaron a los pacientes de

alto riesgo que llegaron a operarse. Esto hace que la estratificación del riesgo sea cada vez más difícil. En todo caso el número de pacientes de este grupo no es suficiente para establecer conclusiones, aunque si es un serio aviso para decidir excluir pacientes susceptibles de resecciones conservadoras, aunque la supervivencia a largo plazo de este tipo de resecciones sea inferior a las de otras resecciones anatómicas y comparable a la de la neumonectomía (Figura10).

Los umbrales de ppo-FEV1 y ppo-DLCO de la estrategia de la ACCP definían riesgos y supervivencias claramente diferenciados (Tabla 13), pero no así el VO2 (Tablas 6 y 13). Este hallazgo contrasta con resultados previos(72). El resultado puede reflejar que el VO2 no se midió en todos los pacientes, sino sólo en los de función baja o también que al ser un criterio definitivo de alto riesgo (exclusión de la cirugía) que en la mayoría de, los casos, contraindicó la intervención, pero también puede ser que el umbral elegido por la recomendación de la ACCP no sea el más discriminatorio(89,155).

La validación en nuestros pacientes de la clasificación de la ACCP muestra también unas áreas de mejora para dicha clasificación y es que con independencia del grupo de riesgo la edad, sobre todo la mayor de 70 años y la realización de neumonectomías son factores de riesgo independiente (Tablas 14 y 15) al riesgo funcional. De hecho, estos factores parecen suponer un mayor riesgo que la situación funcional (Tablas 14 y 15). La edad si se incluyen en los scores de predicción de riesgo como la Thoracoscore(136) y la Eurolung 2(133) y esta última también encontró que la neumonectomía “*per se*” aumenta el riesgo de cirugía. El problema de las puntuaciones de riesgo es que aunque sean útiles para las evaluaciones globales, no predicen adecuadamente es riesgo quirúrgico

específico(121). Su valor radica en el cribado y la estratificación del riesgo para decidir si es necesario realizar una valoración funcional más completa.

Fortaleza y limitaciones

La principal fortalezas de este estudio es que, a diferencia de otros trabajos(133) recoge información funciona completa en un número importante de pacientes de todas las variables consideradas relevantes en la predicción del riesgo postoperatorio. Además, los datos se recogen en un registro prospectivamente que complementa a la historia clínica que en nuestro centro es electrónica desde que se empezó el estudio. Esto hace que la calidad de los datos pueda considerarse alta.

Entre las limitaciones, en primer lugar, debemos considerar el sesgo de selección inherente de todos los análisis retrospectivos. Los pacientes han sido seleccionados utilizando los criterios de la ERS/ESTS(72). Esta selección habrá tenido un efecto sobre el modelo difícil de precisar pero que afecta a los pacientes de mayor riesgo que se excluyeron en base a umbrales similares. En todo caso esta selección llevó a que el número de pacientes del grupo de alto riesgo no sea suficiente para establecer conclusiones,

Un segundo aspecto es que no consideramos la morbilidad como resultado. La morbilidad es una variable difícil de evaluar retrospectivamente ya que no se suele recoger en su totalidad de acuerdo a criterios estandarizados, puede estar sujeta a errores de entrada según sus consecuencias o codificarse erróneamente. Pero además nuestra filosofía es que siendo el cáncer de pulmón

una enfermedad mortal y la cirugía su solución más eficaz, la morbilidad sobrevivible no es relevante para denegar el tratamiento.

En tercer lugar, recogimos la mortalidad a los 60 días, aunque existen en la literatura cierta controversia sobre si debiera ser a los 90 días. Nosotros nos atuvimos a la mortalidad en los primeros 60 días por haber planteado así este trabajo.

En cuarto lugar nuestro estudio es un estudio unicéntrico y refleja nuestra experiencia, aunque en términos generales no es muy diferente de otros centros de Madrid(147).

Utilidad Clínica

La principal utilidad clínica de nuestro trabajo es que valida la clasificación de riesgo de la ACCP. No existía ninguna validación previa de dicha clasificación que en gran medida es una recomendación de expertos y hemos podido establecer que los niveles de riesgo de dichas directrices son discriminativos. La resección pulmonar es un procedimiento costoso que se realiza en hospitales de distinto tamaño y complejidad(157). Por lo que afinar en la selección de pacientes aumentará la eficiencia de esta técnica y la supervivencia de los pacientes que no la tolerarían.

Nuestro estudio pone de manifiesto que aspectos como la edad y que la resección practicada sea neumonectomía son factores de riesgo independiente que debieran integrarse en futuros modelos. Finalmente encontramos que una

proporción no despreciable de pacientes considerados de alto riesgo por las directrices vigentes toleran la intervención, al practicársele resecciones de menor extensión y por procedimientos menos invasores (resección por Toracoscopia video-asistida) , pueden tolerar la cirugía, por tanto poniendo de manifiesto que con indecencia de que no exista un consenso sobre qué riesgo se considera prohibitivo, sino que los límites pueden cambiar con la introducción de nuevas técnicas.

CONCLUSIONES

1. El riesgo intermedio de la clasificación de la American College of Chest Physicians implica un riesgo bruto 6,6 veces mayor de mortalidad.
2. La edad >70 años y la práctica de neumonectomía son factores de riesgo independientes no contemplados en la clasificación de la American College of Chest Physicians.
3. El riesgo quirúrgico es 3,1% a los 30 días 3,9% a los 60 días y 5,1% a los 90 días.
4. Las mujeres tienen menor riesgo quirúrgico quizá porque suelen diagnosticarse más precozmente y tiene una mayor proporción de adenocarcinomas que son tumores en general más periféricos.
5. La resección por videotoracoscopia tiene menos riesgos que la toracotomía, aunque esté no es un factor de riesgo/protección independiente.
6. La supervivencia a los 5 años fue del 6,9% en los inicialmente se consideraron quirúrgicos, pero no llegaron a ser operados y del 40,3% entre los que finalmente se operaron.
7. Los adenocarcinomas tienen mejor supervivencia que las otras estirpes tumorales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brunelli A, Kim AW, Berger KI, Addrizzo-Harris DJ. Physiologic Evaluation of the Patient With Lung Cancer Being Considered for Resectional Surgery. *Chest*. mayo de 2013;143(5):e166S-e190S.
2. Río Ramírez MaT. Actualización en el carcinoma broncogénico. 2012.
3. Varela-Simó G, Barberà-Mir JA, Cordovilla-Pérez R, Duque-Medina JL, López-Encuentra A, Puente-Maestu L. Normativa sobre valoración del riesgo quirúrgico en el carcinoma broncogénico. *Arch Bronconeumol*. diciembre de 2005;41(12):686-97.
4. López Encuentra Á. Criteria of functional and oncological operability in surgery for lung cancer: A multicenter study. *Lung Cancer*. junio de 1998;20(3):161-8.
5. López-Encuentra DÁ. Guía clínica. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO. Cáncer de Pulmón. OncoSur: Grupo de trabajo oncológico de centros hospitalarios del sur de Madrid. 2007. 49 p.
6. López Encuentra, Ángel. Comorbidity in operable lung cancer a multicenter descriptive study on 2992 patients.pdf. *Lung Cancer*. 2002;35:263-9.
7. Harpole DH, DeCamp MM, Daley J, Hur K, Oprian CA, Henderson WG, et al. PROGNOSTIC MODELS OF THIRTY-DAY MORTALITY AND MORBIDITY AFTER MAJOR PULMONARY RESECTION. *Cardiovasc Surg*. 1999;117(5):11.

8. Martínez OSR, Sánchez JHR, López MAC, Perera LM, Meneses GAO. Supervivencia de pacientes con cáncer de pulmón sometidos a cirugía de resección con linfadenectomía por muestreo. *Gac Médica Espirituana*. 2019;21(3):1151-61.
9. Miyazaki T, Yamasaki N, Tsuchiya T, Matsumoto K, Doi R, Machino R, et al. Pulmonary Resection for Lung Cancer in Nonagenarians: A Report of Five Cases. 2014;20:4.
10. Scarci M, Crisci R, Minervini F. Lung surgery in elderly patients: are we doing enough? *J Thorac Dis*. 2018;10(2):693-4.
11. Pagni S, Federico JA, Ponn RB. Pulmonary Resection for Lung Cancer in Octogenarians. *Ann Thorac Surg*. 1997;63:785-9.
12. 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;82:424-30.
13. Okami J. Pulmonary Resection in Patients Aged 80 Years or Over with Clinical Stage I Non-small Cell Lung Cancer: Prognostic Factors for Overall Survival and Risk Factors for Postoperative Complications. *J Thorac Oncol*. 2009;4(10):7.
14. Pagni S, McKelvey A, Riordan C, Federico JA, Ponn RB. Pulmonary resection for malignancy in the elderly: is age still a risk factor? *Thorac Surg*. 1998;6.

15. Suemitsu R. The Perioperative Complications for Elderly Patients with Lung Cancer Associated with a Pulmonary Resection Under General Anesthesia. *J Thorac Oncol.* 2009;4(2):5.
16. Castillo MD, Heerdt PM. Pulmonary resection in the elderly. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2007;20(1):4-9.
17. Dong S. Survival after lobectomy versus sub-lobar resection in elderly with stage I NSCLC: a meta-analysis. *BMC Surg.* 2019;19:8.
18. de Perrot M, Licker M, Reymond 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.
19. British Thoracic Society. Guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. *Thorax.* 1 de febrero de 2001;56(2):89-108.
20. Battafarano RJ, Piccirillo JF, Meyers BF, Hsu H-S, Guthrie TJ, Cooper JD, et al. Impact of comorbidity on survival after surgical resection in patients with stage I non–small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;123:280-7.
21. Debapriya D. Preoperative Evaluation of Patients Undergoing Lung Resection Surgery*. *Chest J.* 2003;123(6):2096-103.
22. Salati M, Brunelli A. Preoperative assessment of patients for lung cancer surgery: *Curr Opin Pulm Med.* julio de 2012;18(4):289-94.

23. Della Rocca G, Vetrugno L, Coccia C, Pierconti F, Badagliacca R, Vizza CD, et al. Preoperative Evaluation of Patients Undergoing Lung Resection Surgery: Defining the Role of the Anesthesiologist on a Multidisciplinary Team. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* abril de 2016;30(2):530-8.
24. Cárdenas CMH. Evaluación preoperatoria del paciente sometido a resección pulmonar. *Neumol Cir TÓRAX.* 2006;65(2):6.
25. Guadagnoli E, Silliman RA, Glicksman AS, Cummings FJ. The Influence of Patient Age on the Diagnosis and Treatment of Lung and Colorectal Cancer. *Arch Intern Med.* 1990;150:1485-90.
26. López Encuentra A. Cirugía del carcinoma broncogénico en España. Estudio descriptivo. *Arch Bronconeumol.* junio de 1995;31(6):303-9.
27. Varela G, Brunelli A, Rocco G, Jiménez MF, Salati M, Gatani T. Evidence of Lower Alteration of Expiratory Volume in Patients With Airflow Limitation in the Immediate Period After Lobectomy. *Ann Thorac Surg.* agosto de 2007;84(2):417-22.
28. Sekine Y, Iwata T, Chiyo M, Yasufuku K, Motohashi S, Yoshida S, et al. Minimal alteration of pulmonary function after lobectomy in lung cancer patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Thorac Surg.* agosto de 2003;76(2):356-61.

29. Brunelli A, Al Refai M, Monteverde M, Sabbatini A, Xiumé F, Fianchini A. Predictors of early morbidity after major lung resection in patients with and without airflow limitation. *Ann Thorac Surg.* octubre de 2002;74(4):999-1003.
30. Hernández-Hernández JR, Heras-Gómez F, Cordovilla-Pérez MR, Antolín-García T, Bollo De Miguel E. Incidencia del carcinoma broncopulmonar en Castilla y León y en Cantabria durante el año 2007. Estudio de la Sociedad Castellano-Leonesa y Cántabra de Patología Respiratoria (SOCALPAR). *Arch Bronconeumol.* enero de 2010;46(1):7-14.
31. Abal Arca J, Parente Lamelas I, Almazán Ortega R, Blanco Pérez J, Toubes Navarro ME, Marcos Velázquez P. Cáncer de pulmón y EPOC: una asociación frecuente. *Arch Bronconeumol.* octubre de 2009;45(10):502-7.
32. Torre-Bouscoulet L, Arrieta-Rodríguez Ó, Pérez-Padilla R, Guzmán-Barragán A, Reyes-Zúñiga M, Martínez-Briseño D, et al. Comorbilidades, calidad de sueño y calidad de vida en pacientes con cáncer pulmonar localmente avanzado. *NCT Neumol Cir Tórax.* 2015;74(2):87-94.
33. Rojas G A, Opazo V M, Hernández P M, Ávila V P, Villalobos S D. Evaluación preoperatoria y predictores de morbimortalidad en resección de cáncer de pulmón. *Rev Médica Chile.* junio de 2015;143(6):759-66.
34. Majem M, Hernández-Hernández J, Hernando-Trancho F, Rodríguez de Dios N, Sotoca A, Trujillo-Reyes JC, et al. Multidisciplinary consensus statement on

the clinical management of patients with stage III non-small cell lung cancer. Clin Transl Oncol. 2019;22(1):21-36.

35. Duque JL, Ramos G, Castrodeza J, Cerezal J, Castanedo M, Yuste MG, et al. Early Complications in Surgical Treatment of Lung Cancer: A Prospective, Multicenter Study. Ann Thorac Surg. abril de 1997;63(4):944-50.

36. Chen P-C, Muo C-H, Lee Y-T, Yu Y-H, Sung F-C. Lung Cancer and Incidence of Stroke: A Population-Based Cohort Study. Stroke. noviembre de 2011;42(11):3034-9.

37. Belzberg H, Rivkind AI. Preoperative Cardiac Preparation. Chest. mayo de 1999;115(5):82S-95S.

38. McClave SA, Snider HL, Spain DA. Preoperative Issues in Clinical Nutrition. Chest. mayo de 1999;115(5):64S-70S.

39. Gagné S, Mclsaac DI. Modifiable risk factors for patients undergoing lung cancer surgery and their optimization: a review. J Thorac Dis. noviembre de 2018;10(S32):S3761-72.

40. Bagan P, Berna P, De Dominicis F, Das Neves Pereira JC, Mordant P, De La Tour B, et al. Nutritional Status and Postoperative Outcome After Pneumonectomy for Lung Cancer. Ann Thorac Surg. febrero de 2013;95(2):392-6.

41. Latiff NSMA, Ahmad N, Islahudin F. Complications associated with malnutrition in elective surgical patients in a Malaysian setting. *Trop J Pharm Res.* 7 de julio de 2016;15(6):1321.
42. Yang J, Zhang Q, Wang X. Role of nutritional support for postoperative recovery of respiratory function in patients with primary lung cancer. *Oncol Lett* [Internet]. 22 de agosto de 2018 [citado 2 de julio de 2021]; Disponible en: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/ol.2018.9348>
43. Jagoe RT, Goodship THJ, Gibson GJ. The influence of nutritional status on complications after operations for lung cancer. *Ann Thorac Surg.* marzo de 2001;71(3):936-43.
44. Leduc C, Antoni D, Charloux A, Falcoz P-E, Quoix E. Comorbidities in the management of patients with lung cancer. *Eur Respir J.* marzo de 2017;49(3):1601721.
45. Deng H, Zheng X, Zha P, Peng L, Huang K, Qiu X. Diabetes mellitus and survival of non-small cell lung cancer patients after surgery: A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Thorac Cancer.* marzo de 2019;10(3):571-8.
46. Kaseda K, Hishida T, Masai K, Asakura K, Hayashi Y, Asamura H. Clinicopathological and prognostic features of operable non-small cell lung cancer patients with diabetes mellitus. *J Surg Oncol.* 2020;123(1):332-41.

47. Washington I, Chino JP, Marks LB, D'Amico TA, Berry MF, Ready NE, et al. Diabetes mellitus: A significant co-morbidity in the setting of lung cancer?: Diabetes and lung cancer. *Thorac Cancer*. mayo de 2013;4(2):123-30.
48. Komatsu T, Chen-Yoshikawa TF, Ikeda M, Takahashi K, Nishimura A, Harashima S, et al. Impact of diabetes mellitus on postoperative outcomes in individuals with non-small-cell lung cancer: A retrospective cohort study. Taniyama Y, editor. *PLOS ONE*. 9 de noviembre de 2020;15(11):e0241930.
49. Uramoto H. Prediction of pulmonary complications after a lobectomy in patients with non-small cell lung cancer. *Thorax*. 1 de enero de 2001;56(1):59-61.
50. Karamichalis JM, Putnam JB, Lambright ES. Cardiovascular Complications After Lung Surgery. *Thorac Surg Clin*. agosto de 2006;16(3):253-60.
51. Salter KD, Burt BM. Necessity of the heart, for lung resection. *J Thorac Dis*. mayo de 2019;11(S9):S1132-4.
52. De Decker K, Jorens PG, Van Schil P. Cardiac complications after noncardiac thoracic surgery: an evidence-based current review. *Ann Thorac Surg*. abril de 2003;75(4):1340-8.
53. Eagle KA, Berger PB, Calkins H, Chaitman BR, Ewy GA, Fleischmann KE, et al. ACC/AHA guideline update for perioperative cardiovascular evaluation for

noncardiac surgery - executive summary. *J Am Coll Cardiol.* febrero de 2002;39(3):542-53.

54. Pastor Torres LF, Antigao Ramírez R, Manuel Honorato Pérez J, Junquera Planas CM, Navarro Salas E, Javier Ortigosa Aso F, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en la valoración del riesgo quirúrgico del paciente cardiópata sometido a cirugía no cardíaca. *Rev Esp Cardiol.* enero de 2001;54(2):186-93.

55. Plessen CV, Grinde Ø, Gulsvik A. Incidence and prevalence of cryptogenic fibrosing alveolitis in a Norwegian community. *Respir Med.* 2003;97:428-35.

56. Hubbard R, Venn A, Lewis S, Britton J. Lung Cancer and Cryptogenic Fibrosing Alveolitis: A Population-based Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med.* enero de 2000;161(1):5-8.

57. Raghu G, Nyberg F, Morgan G. The epidemiology of interstitial lung disease and its association with lung cancer. *Br J Cancer.* agosto de 2004;91(S2):S3-10.

58. Park J, Kim DS, Shim TS, Lim C-M, Koh Y, Lee SD, et al. Lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2001;17:1216-9.

59. Skillrud DM. Higher Risk of Lung Cancer in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Prospective, Matched, Controlled Study. *Ann Intern Med.* 1 de octubre de 1986;105(4):503.

60. Sekine Y, Katsura H, Koh E, Hiroshima K, Fujisawa T. Early detection of COPD is important for lung cancer surveillance. *Eur Respir J*. mayo de 2012;39(5):1230-40.
61. Durham AL, Adcock IM. The relationship between COPD and lung cancer. *Lung Cancer*. noviembre de 2015;90(2):121-7.
62. Steenland K, Sanderson W. Lung Cancer among Industrial Sand Workers Exposed to Crystalline Silica. *Am J Epidemiol*. 1 de abril de 2001;153(7):695-703.
63. Parris BA, O'Farrell HE, Fong KM, Yang IA. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and lung cancer: common pathways for pathogenesis. *J Thorac Dis*. octubre de 2019;11(S17):S2155-72.
64. Park HY, Kang D, Shin SH, Yoo K-H, Rhee CK, Suh GY, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer incidence in never smokers: a cohort study. *Thorax*. junio de 2020;75(6):506-9.
65. Barberà JA, Peces-Barba G, Agustí AGN, Izquierdo JL, Monsó E, Montemayor T, et al. Guía clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol*. enero de 2001;37(6):297-316.
66. Korst RJ, Ginsberg RJ, Ailawadi M, Bains MS, Downey RJ, Rusch VW, et al. Lobectomy improves ventilatory function in selected patients with severe COPD. *Ann Thorac Surg*. septiembre de 1998;66(3):898-902.

67. Mittman C. ASSESSMENT OF OPERATIVE RISK IN THORACIC SURGERY: *Surv Anesthesiol.* abril de 1963;7(2):197-207.
68. Duque JL, Rami-Porta R, Almaraz A, Castanedo M, Freixinet J, de Rota AF. Risk Factors in Bronchogenic Carcinoma Surger. *Arch Bronconeumol Engl Ed.* enero de 2007;43(3):143-9.
69. Nagasaki F, Flehinger BJ, Martini N. Complications of Surgery in the Treatment of Carcinoma of the Lung. *Chest.* julio de 1982;82(1):25-9.
70. Gould G, Pearce A. Assessment of suitability for lung resection. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain.* junio de 2006;6(3):97-100.
71. Mizuguchi S, Iwata T, Izumi N, Tsukioka T, Hanada S, Komatsu H, et al. Arterial blood gases predict long-term prognosis in stage I non-small cell lung cancer patients. *BMC Surg.* diciembre de 2016;16(1):3.
72. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, Rocco G, Sculier J-P, Varela G, et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J.* 1 de julio de 2009;34(1):17-41.
73. Roy PM. Preoperative pulmonary evaluation for lung resection. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2018;34(3):5.
74. Wang J-S. Pulmonary function tests in preoperative pulmonary evaluation. *Respir Med.* julio de 2004;98(7):598-605.

75. Dunn WF, Scanlon PD. Preoperative Pulmonary Function Testing for Patients With Lung Cancer. *Mayo Clin Proc.* abril de 1993;68(4):371-7.

76. Nafiu OO, Dobija N. Preoperative Pulmonary Function Tests to Predict Postoperative Outcomes: Beware of Confounders! *Anesth Analg.* julio de 2019;129(1):16-8.

77. 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.* febrero de 1992;101(2):356-61.

78. Lim E, Beckles M, Warburton C, Baldwin D. Cardiopulmonary exercise testing for the selection of patients undergoing surgery for lung cancer: friend or foe? *Thorax.* 1 de octubre de 2010;65(10):847-9.

79. Ribas J, Díaz O, Barberà JA, Mateu M, Canalís E, Jover L, et al. Invasive exercise testing in the evaluation of patients at high-risk for lung resection. *Eur Respir J.* 1 de diciembre de 1998;12(6):1429-35.

80. Brunelli A, Xiumé F, Refai M, Salati M, Marasco R, Sciarra V, et al. Evaluation of Expiratory Volume, Diffusion Capacity, and Exercise Tolerance Following Major Lung Resection. *Chest.* enero de 2007;131(1):141-7.

81. Ribas J. Aplicabilidad de las pruebas de esfuerzo en neumología. *Arch Bronconeumol.* enero de 2000;36(1):44-51.

82. Laveneziana P, Parker CM, O'Donnell DE. Ventilatory constraints and dyspnea during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Appl Physiol Nutr Metab.* diciembre de 2007;32(6):1225-38.

83. Puente-Maestu L, García de Pedro J, Martínez-Abad Y, Ruíz de Oña JM, Llorente D, Cubillo JM. Dyspnea, Ventilatory Pattern, and Changes in Dynamic Hyperinflation Related to the Intensity of Constant Work Rate Exercise in COPD. *Chest.* agosto de 2005;128(2):651-6.

84. Baldi S, Ruffini E, Harari S, Roviario GC, Nosotti M, Bellaviti N, 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.* diciembre de 2005;130(6):1616-22.

85. Cid-Juárez S, León-Gómez P, Mejía-Alfaro RA, Torre-Bouscoulet L, Gochicoa-Rangel L. Evaluación de la función respiratoria en pacientes que van a ser sometidos a cirugía de resección pulmonar. *Neumol Cir Torax.* 2018;77(1):9.

86. von Groote-Bidlingmaier F, Koegelenberg CFN, Bolliger CT. Functional Evaluation before Lung Resection. *Clin Chest Med.* diciembre de 2011;32(4):773-82.

87. Rodríguez DA, Jover L, Drakulovic MB, Gómez FP, Roca J, Albert Barberà J, et al. ¿Cuál es el mejor FEV1 para detectar insuficiencia respiratoria crónica en la EPOC estable? *Arch Bronconeumol.* julio de 2011;47(7):325-9.

88. Brunelli A, Refai M, Salati M, Xiumé F, Sabbatini A. Predicted Versus Observed FEV1 and Dlco After Major Lung Resection: A Prospective Evaluation at Different Postoperative Periods. *Ann Thorac Surg.* marzo de 2007;83(3):1134-9.
89. Puente-Maestú L, Villar F, González-Casurrán G, Moreno N, Martínez Y, Simón C, et al. Early and Long-term Validation of an Algorithm Assessing Fitness for Surgery in Patients With Postoperative FEV 1 and Diffusing Capacity of the Lung for Carbon Monoxide < 40%. *Chest.* junio de 2011;139(6):1430-8.
90. Trzaska-Sobczak M, Skoczyński S, Pierzchała W. Pulmonary function tests in the preoperative evaluation of lung cancer surgery candidates. A review of guidelines. *Pol J Cardio-Thorac Surg.* 2014;3:278-82.
91. Wang J, Olak J, Ferguson MK. Diffusing capacity predicts operative mortality but not long-term survival after resection for lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* marzo de 1999;117(3):581-7.
92. Bousamra M, Presberg KW, Chammas JH, Tweddell JS, Winton BL, Bielefeld MR, et al. Early and late morbidity in patients undergoing pulmonary resection with low diffusion capacity. *Ann Thorac Surg.* octubre de 1996;62(4):968-75.
93. Wang J-S. Relationship of Carbon Monoxide Pulmonary Diffusing Capacity to Postoperative Cardiopulmonary Complications in Patients Undergoing Pneumonectomy. *Kaohsiung J Med Sci.* septiembre de 2003;19(9):437-45.

94. Win T. Relationship between pulmonary function and lung cancer surgical outcome. *Eur Respir J.* 1 de abril de 2005;25(4):594-9.

95. Bolliger CT, Gückel C, Engel H, Stöhr S, Wyser CP, Schoetzau A, et al. Prediction of Functional Reserves after Lung Resection: Comparison between Quantitative Computed Tomography, Scintigraphy, and Anatomy. *Respiration.* 2002;69(6):482-9.

96. Kovac K, Płachcińska A. Perfusion lung scintigraphy for the prediction of postoperative residual pulmonary function in patients with lung cancer. :9.

97. Win T, Laroche CM, Groves AM, White C, Wells FC, Ritchie AJ, et al. Use of Quantitative Lung Scintigraphy to Predict Postoperative Pulmonary Function in Lung Cancer Patients Undergoing Lobectomy. *Ann Thorac Surg.* octubre de 2004;78(4):1215-8.

98. Iwasawa T, Saito K, Ogawa N, Ishiwa N, Kurihara H. Prediction of postoperative pulmonary function using perfusion magnetic resonance imaging of the lung. *J Magn Reson Imaging.* junio de 2002;15(6):685-92.

99. Levin DL, Chen Q, Zhang M, Edelman RR, Hatabu H. Evaluation of regional pulmonary perfusion using ultrafast magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med.* julio de 2001;46(1):166-71.

100. Fang Liu, Ping Han, Gan-sheng Feng, Bo Liang, Jie Xiao, Zhi-liang Tian, et al. Using quantitative CT to predict postoperative pulmonary function in patients with lung cancer. *Chin Med J Engl.* 5 de mayo de 2005;118(9):742-6.

101. Ohno Y, Koyama H, Nogami M, Takenaka D, Matsumoto S, Yoshimura M, et al. Postoperative Lung Function in Lung Cancer Patients: Comparative Analysis of Predictive Capability of MRI, CT, and SPECT. *Am J Roentgenol.* agosto de 2007;189(2):400-8.

102. Piai DB, Quagliatto R, Toro I, Cunha Neto C, Etchbehere E, Camargo E. The use of SPECT in preoperative assessment of patients with lung cancer. *Eur Respir J.* agosto de 2004;24(2):258-62.

103. Sverzellati N, Chetta A, Calabrò E, Carbognani P, Internullo E, Olivieri D, et al. Reliability of Quantitative Computed Tomography to Predict Postoperative Lung Function in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease Having a Lobectomy. *J Comput Assist Tomogr.* noviembre de 2005;29(6):819-24.

104. Cavalheri V, Granger C. Preoperative exercise training for patients with non-small cell lung cancer. Cochrane Lung Cancer Group, editor. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 7 de junio de 2017 [citado 4 de julio de 2021]; Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD012020.pub2>

105. Weisman IM. Cardiopulmonary Exercise Testing in the Preoperative Assessment for Lung Resection Surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* abril de 2001;13(2):116-25.

106. Jones LW, Hornsby WE, Goetzinger A, Forbes LM, Sherrard EL, Quist M, et al. Prognostic significance of functional capacity and exercise behavior in patients with metastatic non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. mayo de 2012;76(2):248-52.
107. Avancini A, Sartori G, Gkoutakos A, Casali M, Trestini I, Tregnago D, et al. Physical Activity and Exercise in Lung Cancer Care: Will Promises Be Fulfilled? *The Oncologist* [Internet]. marzo de 2020 [citado 4 de julio de 2021];25(3). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1634/theoncologist.2019-0463>
108. Randolph Bolton JW, Weiman DS, Haynes JL, Hornung CA, Olsen GN, Almond CH. Stair Climbing as an Indicator of Pulmonary Function. *Chest*. noviembre de 1987;92(5):783-8.
109. Biccard BM. Relationship between the inability to climb two flights of stairs and outcome after major non-cardiac surgery: implications for the pre-operative assessment of functional capacity. *Anaesthesia*. junio de 2005;60(6):588-93.
110. Brunelli A, Refai M, Xiumé F, Salati M, Sciarra V, Socci L, 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*. julio de 2008;86(1):240-8.

111. Fennelly J, Potter L, Pompili C, Brunelli A. Performance in the shuttle walk test is associated with cardiopulmonary complications after lung resections. *J Thorac Dis.* marzo de 2017;9(3):789-95.

112. Ha D, Mazzone PJ, Ries AL, Malhotra A, Fuster M. The Utility of Exercise Testing in Patients with Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* septiembre de 2016;11(9):1397-410.

113. Wesolowski S, Orłowski TM, Kram M. The 6-min walk test in the functional evaluation of patients with lung cancer qualified for lobectomy. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 1 de abril de 2020;30(4):559-64.

114. Marjanski T, Wnuk D, Dziedzic R, Ostrowski M, Sawicka W, Rzyman W. 500 Meters Is a Result of 6-Minute Walk Test Which Differentiates Patients with High and Low Risk of Postoperative Complications after Lobectomy—A Validation Study. *J Clin Med.* 14 de abril de 2021;10(8):1686.

115. Pilkington SA, Taboada D, Martinez G. Pulmonary hypertension and its management in patients undergoing non-cardiac surgery. *Anaesthesia.* enero de 2015;70(1):56-70.

116. Brown AW, Nathan SD. The Value and Application of the 6-Minute-Walk Test in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Ann Am Thorac Soc.* enero de 2018;15(1):3-10.

117. Marjanski T, Badocha M, Wnuk D, Dziedzic R, Ostrowski M, Sawicka W, et al. Result of the 6-min walk test is an independent prognostic factor of surgically treated non-small-cell lung cancer. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 1 de marzo de 2019;28(3):368-74.
118. Waatevik M, Johannessen A, Gomez Real F, Aanerud M, Hardie JA, Bakke PS, et al. Oxygen desaturation in 6-min walk test is a risk factor for adverse outcomes in COPD. *Eur Respir J*. julio de 2016;48(1):82-91.
119. Brunelli A, Cicconi S, Decaluwe H, Szanto Z, Falcoz PE. Parsimonious Eurolung risk models to predict cardiopulmonary morbidity and mortality following anatomic lung resections: an updated analysis from the European Society of Thoracic Surgeons database. *Eur J Cardiothorac Surg*. 11 de octubre de 2019;ezz272.
120. Qadri SSA, Jarvis M, Ariyaratnam P, Chaudhry MA, Cale ARJ, Griffin S, et al. Could Thoracoscore predict postoperative mortality in patients undergoing pneumonectomy? *Eur J Cardiothorac Surg*. 1 de mayo de 2014;45(5):864-9.
121. Brunelli A, Kim AW, Berger KI, Addrizzo-Harris DJ. Physiologic Evaluation of the Patient With Lung Cancer Being Considered for Resectional Surgery. *Chest*. mayo de 2013;143(5):e166S-e190S.
122. Richardson K, Levett DZH, Jack S, Grocott MPW. Fit for surgery? Perspectives on preoperative exercise testing and training. *Br J Anaesth*. diciembre de 2017;119:i34-43.

123. Lim E, Baldwin D, Beckles M, Duffy J, Entwisle J, Faivre-Finn C, et al. Guidelines on the radical management of patients with lung cancer. *Thorax*. 1 de octubre de 2010;65(Suppl 3):iii1-27.

124. Otto JM, Levett DZH, Grocott MPW. Cardiopulmonary Exercise Testing for Preoperative Evaluation: What Does the Future Hold? *Curr Anesthesiol Rep*. marzo de 2020;10(1):1-11.

125. Levett DZH, Jack S, Swart M, Carlisle J, Wilson J, Snowden C, et al. Perioperative cardiopulmonary exercise testing (CPET): consensus clinical guidelines on indications, organization, conduct, and physiological interpretation. *Br J Anaesth*. marzo de 2018;120(3):484-500.

126. Older PO, Levett DZH. Cardiopulmonary Exercise Testing and Surgery. *Ann Am Thorac Soc*. julio de 2017;14(Supplement_1):S74-83.

127. Brunelli A, Belardinelli R, Refai M, Salati M, Socci L, Pompili C, et al. Peak Oxygen Consumption During Cardiopulmonary Exercise Test Improves Risk Stratification in Candidates to Major Lung Resection. *Chest*. mayo de 2009;135(5):1260-7.

128. Brunelli A, Belardinelli R, Pompili C, Xiumé F, Refai M, Salati M, et al. Minute Ventilation-to-Carbon Dioxide Output (\dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2}) Slope Is the Strongest Predictor of Respiratory Complications and Death After Pulmonary Resection. *Ann Thorac Surg*. junio de 2012;93(6):1802-6.

129. Brunelli A, Pompili C, Salati M, Refai M, Berardi R, Mazzanti P, et al. Preoperative Maximum Oxygen Consumption Is Associated With Prognosis After Pulmonary Resection in Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Surg.* julio de 2014;98(1):238-42.

130. Puente Maestu L, Rodríguez Hermosa JL, Ruiz de Oña JM, Santa-Cruz Seminiani A, de Lucas Ramos P, García de Pedro J, et al. Valor de la estimación de la captación de oxígeno máxima postoperatoria en la predicción de insuficiencia cardiorrespiratoria en el postoperatorio inmediato de cirugía de tórax. *Arch Bronconeumol.* marzo de 1998;34(3):127-32.

131. Puente-Maestu L, Ruiz Martín JJ. Las pruebas de esfuerzo en la cirugía de resección pulmonar. *Arch Bronconeumol.* enero de 2003;39(3):126-32.

132. Ferguson MK, Reeder LB, Mick R. Optimizing selection of patients for major lung resection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* febrero de 1995;109(2):275-83.

133. Brunelli A, Salati M, Rocco G, Varela G, Van Raemdonck D, Decaluwe H, et al. European risk models for morbidity (EuroLung1) and mortality (EuroLung2) to predict outcome following anatomic lung resections: an analysis from the European Society of Thoracic Surgeons database† , ‡. *Eur J Cardiothorac Surg.* 15 de octubre de 2016;ezw319.

134. Thomas DC, Blasberg JD, Arnold BN, Rosen JE, Salazar MC, Detterbeck FC, et al. Validating the Thoracic Revised Cardiac Risk Index Following Lung Resection. *Ann Thorac Surg.* agosto de 2017;104(2):389-94.

135. Brunelli A, Varela G, Salati M, Jimenez MF, Pompili C, Novoa N, et al. Recalibration of the Revised Cardiac Risk Index in Lung Resection Candidates. *Ann Thorac Surg.* julio de 2010;90(1):199-203.
136. Falcoz PE, Conti M, Bouchet L, Chocron S, Puyraveau M, Mercier M, et al. The Thoracic Surgery Scoring System (Thoracoscore): Risk model for in-hospital death in 15,183 patients requiring thoracic surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* febrero de 2007;133(2):325-332.e1.
137. Bradley A, Marshall A, Abdelaziz M, Hussain K, Agostini P, Bishay E, et al. Thoracoscore fails to predict complications following elective lung resection. *Eur Respir J.* diciembre de 2012;40(6):1496-501.
138. de la Gala F, Piñeiro P, Reyes A, Vara E, Olmedilla L, Cruz P, et al. Postoperative pulmonary complications, pulmonary and systemic inflammatory responses after lung resection surgery with prolonged one-lung ventilation. Randomized controlled trial comparing intravenous and inhalational anaesthesia. *Br J Anaesth.* octubre de 2017;119(4):655-63.
139. Miller MR. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 1 de agosto de 2005;26(2):319-38.
140. MacIntyre N. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J.* 1 de octubre de 2005;26(4):720-35.

141. Quanjer PH, Europäische Gemeinschaft für Kohle und Stahl, European Respiratory Society, European Respiratory Society, editores. Lung volumes and forced ventilatory flows. Copenhagen: Munksgaard; 1993. 100 p. (The European respiratory journal Supplement).
142. ATS/ACCP Statement on Cardiopulmonary Exercise Testing. Am J Respir Crit Care Med. 15 de enero de 2003;167(2):211-77.
143. Hansen JE, Sue DY, Wasserman K. Predicted Values for Clinical Exercise Testing 1– 3. Am Rev Respir Dis. febrero de 1984;129(2P2):S49-55.
144. Wernly JA, DeMeester TR, Kirchner PT, David Myerowitz P, Oxford DE, Golomb HM. Clinical value of quantitative ventilation-perfusion lung scans in the surgical management of bronchogenic carcinoma. J Thorac Cardiovasc Surg. octubre de 1980;80(4):535-43.
145. Rami-Porta R, Bolejack V, Giroux DJ, Chansky K, Crowley J, Asamura H, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: The New Database to Inform the Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. J Thorac Oncol. noviembre de 2014;9(11):1618-24.
146. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España 2020 [Internet]. SEOM; 2020. Disponible en: www.seom.org
147. Puente-Maestú L, López E, Sayas J, Alday E, Planas A, Parise DJ, et al. The effect of immediate postoperative Boussignac CPAP on adverse pulmonary

events after thoracic surgery: A multicentre, randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol.* febrero de 2021;38(2):164-70.

148. Gómez Hernández MT, Valentín NN, Rodríguez Alvarado I, Fuentes Gago M, Varela Simó G, Jiménez López MF. Modificación del riesgo de mortalidad y morbilidad tras resección pulmonar en los últimos 20 años. *Arch Bronconeumol.* enero de 2020;56(1):23-7.

149. García Prim JM, González Barcala FJ, Paz Esquete J, Pose Reino A, Fondevila López A, Valdés Cuadrado L. Lung cancer in a health area of Spain: incidence, characteristics and survival. *Eur J Cancer Care (Engl).* marzo de 2010;19(2):227-33.

150. González-Barcala FJ, Falagan JA, García-Prim JM, Valdes L, Carreira JM, Puga A, et al. Cáncer de pulmón en el área sanitaria de Pontevedra: incidencia, presentación clínica y supervivencia. *An Sist Sanit Navar.* agosto de 2013;36(2):217-27.

151. Kuhn E, Morbini P, Cancellieri A, Damiani S, Cavazza A, Comin CE. Adenocarcinoma classification: patterns and prognosis. *Pathologica.* 2018;110:5-11.

152. Minami H, Yoshimura M, Miyamoto Y, Matsuoka H, Tsubota N. Lung Cancer in Women. *Chest.* diciembre de 2000;118(6):1603-9.

153. Taylor M, Grant SW, West D, Shackcloth M, Woolley S, Naidu B, et al. Ninety-Day Mortality: Redefining the Perioperative Period After Lung Resection. *Clin Lung Cancer*. diciembre de 2020;S152573042030365X.

154. Oparka J, Yan TD, Ryan E, Dunning J. Does video-assisted thoracic surgery provide a safe alternative to conventional techniques in patients with limited pulmonary function who are otherwise suitable for lung resection? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 1 de julio de 2013;17(1):159-62.

155. Hanley C, Donahoe L, Slinger P. "Fit for Surgery? What's New in Preoperative Assessment of the High-Risk Patient Undergoing Pulmonary Resection". *J Cardiothorac Vasc Anesth*. noviembre de 2020;S1053077020312040.

156. Lederman D, Easwar J, Feldman J, Shapiro V. Anesthetic considerations for lung resection: preoperative assessment, intraoperative challenges and postoperative analgesia. *Ann Transl Med*. agosto de 2019;7(15):356-356.

157. Bhamidipati CM, Stukenborg GJ, Ailawadi G, Lau CL, Kozower BD, Jones DR. Pulmonary resections performed at hospitals with thoracic surgery residency programs have superior outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg*. enero de 2013;145(1):60-67.e2.