

DEPARTAMENTO DE FISIOLÓGÍA

ESTUDIO DE FACTORES PREDICTIVOS DE MEJORÍA
FUNCIONAL EN LA CIRUGÍA DE REDUCCIÓN DE
VOLUMEN EN EL TRATAMIENTO DEL ENFISEMA
AVANZADO

TOMÁS LLORET PÉREZ

UNIVERSITAT DE VALENCIA
Servei de Publicacions
2005

Aquesta Tesi Doctoral va ser presentada a València el dia 14 de Juliol de 2004 davant un tribunal format per:

- D. Julio Marín Pardo
- D. José Balde Ramírez
- D. Eusebi Chiner Vives
- D. Antonio Iradi Casal
- D. Juan Sastre Belloch

Va ser dirigida per:

D. Gustavo Juan Samper

D. Antonio Cantó Armengot

D. Guillermo Sáez Tormo

©Copyright: Servei de Publicacions
Tomás Lloret Pérez

Depòsit legal:

I.S.B.N.:84-370-6273-X

Edita: Universitat de València

Servei de Publicacions

C/ Artes Gráficas, 13 bajo

46010 València

Spain

Telèfon: 963864115

UNIVERSIDAD DE VALENCIA

FACULTAD DE MEDICINA

**ESTUDIO DE FACTORES PREDICTIVOS DE MEJORÍA
FUNCIONAL EN LA CIRUGÍA DE REDUCCIÓN DE
VOLUMEN EN EL TRATAMIENTO DEL ENFISEMA
AVANZADO.**

TÉSIS DOCTORAL

Tomás Lloret Pérez

DIRIGIDA POR LOS DOCTORES :

Prof. D. Gustavo Juan Samper

Prof. D. Antonio Cantó Armengot

Prof. D. Guillermo Saéz Tormo

Valencia, Abril de 2004

INDICE.-

A) INTRODUCCIÓN	6
1. EL ENFISEMA	7
1.1 Patogenia del enfisema	10
- Historia natural del enfisema	13
- Prevalencia	13
- Clínica y exploración física	14
- Técnicas de imagen	16
1.2 La función pulmonar en el enfisema. Pruebas de función pulmonar	19
a. Flujo espiratorio	20
b. Volúmenes Pulmonares	22
c. Capacidad de difusión	24
d. Los músculos respiratorios en el enfisema. Cambios adaptativos en el curso de la enfermedad o sobrecarga crónica	26
e. Bases fisiopatológicas de las alteraciones funcionales (empeoramiento funcional) del enfisema	32
1.3 Pronóstico de la enfermedad	34
1.4 Tratamiento médico del paciente con enfisema pulmonar	36
1.5 La disnea y el estado nutricional en el enfisema. la calidad de vida y métodos de medida	37
2. CIRUGÍA DE REDUCCIÓN DE VOLUMEN	46
2.1 Introducción	46
2.2 Procedimiento quirúrgico	50

2.3 Selección de pacientes	53
2.4 Cambios fisiopatológicos tras la cirugía de reducción de volumen pulmonar	55
2.5 Resultados	56
2.6 Fundamentos de la técnica	65
2.7 Coste efectividad de la CRVP	66
B) HIPÓTESIS DE TRABAJO	69
C) OBJETIVOS	71
D) MATERIAL Y MÉTODO	
• Población de estudio	73
• Diseño	74
• Técnica quirúrgica	75
• Estudios de función pulmonar técnicas de imagen y cuestionarios de calidad de vida y disnea	76
• Tratamiento pre y postoperatorio	95
• Seguimiento	96
• Análisis estadístico	96
E) RESULTADOS	
A. - Descripción global de la serie. Resultados globales y estudio de supervivencia	98
B.- Análisis de los índices predictores de mejoría a los meses de la cirugía	111

C.- Cirugía combinada para cáncer de pulmón y reducción de volumen en pacientes con enfisema avanzado	105
F) DISCUSIÓN	118
G) CONCLUSIONES	135
H) BIBLIOGRAFÍA	137

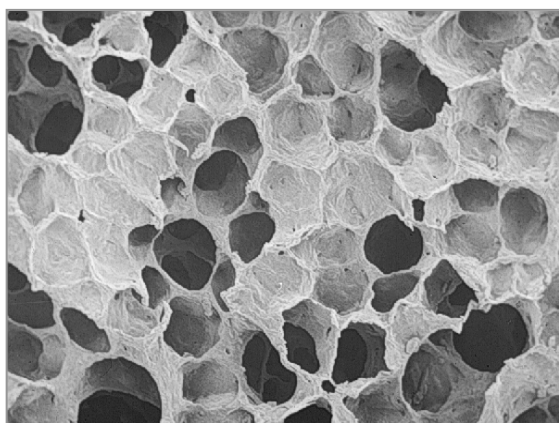
INTRODUCCION.-

1. EL ENFISEMA

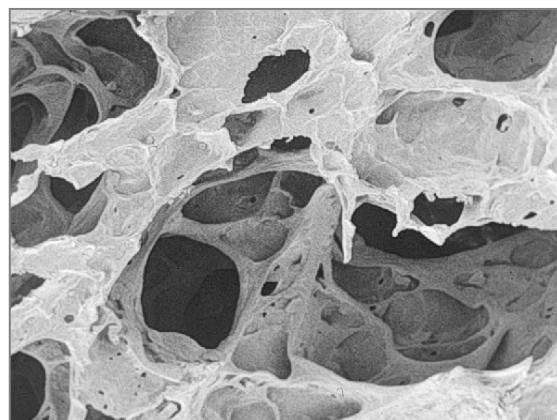
El enfisema pulmonar puede ser definido como el agrandamiento anormal y permanente de los espacios aéreos distales a los bronquios terminales, acompañado de destrucción de sus paredes, sin fibrosis obvia¹. La inclusión de este último requisito es algo discutido ya que estudios recientes demuestran que en el enfisema también puede existir un proceso de remodelado del tejido con incremento neto del colágeno intersticial^{2,3}

Es un concepto histológico siendo la alteración anatomopatológica básica la destrucción del parénquima pulmonar (paredes alveolares y lecho capilar), con pérdida de unidades alveolo capilares. Existe, además una pronunciada pérdida de la capacidad de retracción elástica de dicho parénquima.

Figura 1.-



**Parénquima pulmonar normal
(microscopía electrónica)**



Enfisema pulmonar

Constituye la lesión principal del parénquima pulmonar en la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), identificándose dos tipos principales de

enfisema: el centroacinar y el panacinar que se diferencian por el lugar predominante de la lesión. En el enfisema centroacinar, la forma más habitual en los fumadores, la destrucción se produce alrededor de los bronquiólos respiratorios. En el enfisema panacinar, la destrucción afecta a todo el acino. Este tipo de enfisema es característico del déficit homocigoto de alfa-1-antitripsina, aunque también se presenta en fumadores.

El ácino está integrado por todo el tejido distal al bronquiolo terminal y comprende tres o más generaciones de bronquiólos respiratorios, seguidos por los conductos alveolares, los sacos alveolares y los alvéolos. La afectación predominante del tejido acinar proximal se denomina centroacinar o centrolobulillar y la afectación acinar distal se denomina paraseptal, la afectación de la totalidad del acino se denomina enfisema panacinar (panlobulillar). El enfisema que no puede ser localizado en un punto determinado en el interior del acino se denomina enfisema irregular (cicatrizal). Estas distinciones anatómicas tienen asociaciones funcionales y patogénicas. Además se ha sugerido que la patogenia del enfisema centrololbulillar se relaciona con la interacción de la hiperreactividad de la vías aéreas con las toxinas transportadas por el aire, mientras que la del enfisema panlobulillar se relaciona con una deficiencia de los mecanismos protectores vehiculizados por la sangre^{4,5}

El enfisema centrolobulillar se encuentra predominantemente en los fumadores de cigarrillos y es la forma más frecuente de enfisema, clínica y funcionalmente importante. La primera lesión corresponde a las fenestraciones que pueden observarse mediante microscopía electrónica en las paredes alveolares adyacentes a las vías aéreas pequeñas⁶; teóricamente, el aumento del tamaño y la cantidad de estas fenestraciones produce su coalescencia, de modo que finalmente desaparece toda la pared alveolar.

Estas anomalías morfológicas tempranas pueden sobrevenir en ausencia de cambios patológicos macroscópicos de enfisema.

Con una mayor progresión, los focos relativamente discretos de enfermedad leve confluyen entre sí, de modo que finalmente se afecta la totalidad de un lobulillo o incluso segmentos enteros de parénquima pulmonar. Esta afectación variable es más evidente durante el examen de cortes del pulmón entero, en los cuales puede observarse que la enfermedad muestra un predominio considerable por las zonas superiores, que afecta sobre todo los segmentos apicales y posteriores de los lóbulos superiores y el segmento superior de los lóbulos inferiores⁷. La disminución de la perfusión de los lóbulos superiores con respecto a su ventilación, conduce a una relativa disminución del aporte de antiproteasa derivada de la sangre.

El enfisema panlobulillar (panacinar) también ha sido denominado “no selectivo” porque el acino y los lobulillos secundarios se afectan difusamente, en lugar de hacerlo de forma selectiva como en el caso de la enfermedad acinar proximal y distal.

En la enfermedad grave, el parénquima afectado puede consistir en no más que espacios aéreos grandes a través de los cuales cruzan como puntales las bandas de tejido y los vasos sanguíneos (pulmón “en algodón de azúcar”). La enfermedad muestra característicamente predilección por los lóbulos inferiores y las zonas pulmonares anteriores, rasgo que puede manifestarse en los pulmones escindidos enteros por la presencia de bullas basales⁸. El enfisema panlobulillar se asocia característicamente a deficiencia del inhibidor de la alfa₁-proteasa⁹

1.1 Patogenia del enfisema

La alteración patogenética fundamental aceptada en el enfisema es un desequilibrio entre los factores elastolíticos y antielastolíticos en el interior del pulmón.^{10,11} El pulmón posee la capacidad enzimática de reponer y reparar las proteínas estructurales dañadas, y existe normalmente un recambio lento de elastina y colágeno.

La **elastina pulmonar** permanece constante cuando es protegida con normalidad frente a sustancias que la degradan:

Elastasa derivada de los neutrófilos Además de la elastina y el colágeno también degrada un amplio espectro de proteínas que incluye fibronectina, inmunoglobulinas, componentes del complemento, factores de la coagulación y las glucoproteínas que forman el tejido conectivo intersticial del pulmón. El neutrófilo es probablemente la fuente más importante de elastasa en el enfisema. El humo del cigarrillo aumenta la cantidad de neutrófilos en sangre, tejido pulmonar, siendo detectados por el lavado broncoalveolar y además produce activación de los mismos aumentando la liberación de elastasa.^{12,13} El tabaquismo es de lejos el más importante de los factores que influyen en el desarrollo del **enfisema** (en general de la EPOC); de hecho muchos de los otros factores simplemente representan modificadores de la respuesta del huésped al humo del cigarrillo. A pesar de estas observaciones se ha calculado que sólo el 10% al 20% de los fumadores desarrollarán EPOC sintomática por lo tanto, está claro que en muchos casos participan factores distintos al tabaquismo.^{14,15}

Elastasa derivada de los macrófagos. Otras proteinasas y elastasas también pueden desempeñar un papel en la patogenia del enfisema.¹⁶ Los

fumadores muestran cantidades muy elevadas de macrófagos alveolares, en los cuales está aumentada la actividad metabólica y elastolítica^{17,18}

Sustancias que protegen la **elastina pulmonar**:

Inhibidor de la alfa₁-proteasa (alfa₁-PI), es decir, **alfa₁-antiproteasa**- y otras antiproteasas circulantes y producidas localmente. El nivel y la movilidad electroforética del alfa₁-PI son determinados por variaciones del genotipo que alteran el fenotipo de la proteína y existen más de 60 de estas variantes. La mayoría de los fenotipos se asocian con niveles sanguíneos normales de alfa₁-PI; sin embargo, los pacientes que tienen los fenotipos ZZ, SZ y SS pueden presentar niveles muy bajos de alfa₁-globulina (del 10% o menos) y aquellos que tienen los fenotipos heterocigotos MZ y MS pueden mostrar una disminución leve o moderada (60 a 80% del normal). **La deficiencia del inhibidor de la alfa₁-proteasa** y su asociación con enfisema fue descrita inicialmente por Eriksson¹⁹ en 1964. Alrededor del 90% de la actividad antiproteolítica del suero se asocia con la fracción de alfa₁-globulina y solo el 10% con la alfa₂-globulina²⁰. Otros inhibidores que pueden jugar algún papel son **alfa₂-macroglobulina²¹ inhibidor de la proteinasa del moco bronquial**.

El pulmón posee la capacidad enzimática de reponer y reparar las proteínas estructurales dañadas mediante la enzima **lisiloxidasa**, que cataliza el enlace cruzado de colágeno y elastina. Sobre esta sustancia el humo de cigarrillo tiene un claro efecto nocivo.

La inflamación neutrofílica y los macrófagos activados son la principal fuente generadora de radicales de oxígeno. En los fumadores no sólo aumenta la formación de radicales libres sino que disminuye la capacidad antioxidante circulante y en el pulmón. Entre las moléculas antioxidantes que sufren depleción en el plasma se encuentra el ácido ascórbico, el alfatocoferol, la vitamina E y el betacaroteno,²² también se observa disminución del glutatión en los macrófagos alveolares. La prueba de un aumento de la agresión oxidativa en los fumadores es sustentada por el hallazgo de niveles elevados de peróxidos lipídicos en el plasma.²³

El daño oxidativo inducido por el humo del cigarrillo también puede deteriorar la actividad de antielastasa del inhibidor de la proteinasa del moco bronquial de bajo peso molecular. Es probable que la concentración de sustancias oxidantes en el pulmón sea mucho mayor en el intersticio, donde los niveles de los componentes del humo y la cantidad de leucocitos activados son máximos. Dado que este es el sitio de lesión inducido por la elastasa,²⁴ es aquí que la inactivación del alfa₁-PI tendría el efecto más nocivo.

Si bien la mayoría de las comprobaciones experimentales y clínicas sustentan un desequilibrio de la relación entre los factores antiproteolíticos y proteolíticos como factor fundamental en la génesis del enfisema, no existe aún ninguna explicación de por qué solo un subgrupo de fumadores desarrollan un enfisema sintomático.

- **Historia natural del enfisema**

Una de las formas de evaluar los factores que aumentan el riesgo de desarrollar EPOC sintomática es medir la caída del FEV₁ (volumen espiratorio máximo en el primer segundo) en un período que abarque muchos años en grupos poblacionales grandes, y determinar que elementos caracterizan a los pacientes que presentan una caída acelerada de la función pulmonar^{25,26,27}. Después de los 30 años más o menos, los no fumadores sanos muestran una caída anual casi lineal del FEV₁ de entre 10 y 35 ml., que refleja la disminución del retroceso elástico pulmonar. Los fumadores muestran una caída exagerada (30 a 70 ml/año) y la tasa aumenta con la intensidad del tabaquismo^{28,29}

El otro elemento predictivo importante de un deterioro rápido de la función pulmonar observado en estudios longitudinales, es el estado de la función al comienzo del estudio; los pacientes que tienen valores de FEV₁ más bajos al comienzo muestran un deterioro más rápido, aún cuando se realice el ajuste según la cantidad fumada y otros factores de riesgo potencial. Este importante fenómeno, denominado “efecto de carrera de caballos”, indica simplemente que los individuos cuya función pulmonar está deteriorada por cualquier razón corren un riesgo mayor de desarrollar EPOC sintomática³⁰.

- **Prevalencia**

El estudio epidemiológico de la EPOC en España (IBERPOC) ha demostrado que en nuestro medio la prevalencia de obstrucción crónica al flujo aéreo en la población general es de 9,1% en edades comprendidas entre los 40 y los 70 años, con una relación varón/mujer de 4.1³¹. La prevalencia de la EPOC está directamente ligada a la del tabaquismo, que en nuestro país son fumadores el 33,7% de los españoles mayores de 16 años, apreciándose un incremento del hábito tabáquico en las mujeres, principalmente en

edades comprendidas entre los 16 y 25 años³². En España la EPOC representa la cuarta causa de mortalidad, con una tasa global de 33 por 100.000 habitantes, que se eleva al 176 por 100.000 habitantes en los sujetos mayores de 75 años. Junto con los trastornos cerebrovasculares, es el proceso no quirúrgico cuya atención hospitalaria genera mayor coste³³. Globalmente los gastos derivados de la EPOC equivalen al 0,2% del producto interior bruto (PIB).

- **Clínica y exploración física**

El paciente con EPOC es o ha sido fumador durante un tiempo prolongado y refiere el inicio de síntomas alrededor de los 45-50 años. La evaluación de todos los pacientes debe incluir la historia de tabaquismo indicando el número de cigarrillos, el tiempo durante él que se ha fumado y una estimación de la cantidad total de tabaco consumido, el índice total de paquetes año:

$$\text{Total paquetes año} = \frac{\text{n}^\circ \text{ años fumado} \times \text{n}^\circ \text{ cigarrillos al día}}{20}$$

20

La tos y la expectoración, preferentemente matutinas y la disnea progresiva son los síntomas más frecuentes en la EPOC. También son frecuentes las infecciones respiratorias recurrentes durante el invierno. La tos crónica, que con frecuencia es productiva y de predominio matutino, está presente en la mayoría de los pacientes y domina en ocasiones el cuadro clínico, a pesar de que no guarda relación con el déficit funcional. La expectoración es importante y de gran utilidad clínica: cuando aumenta el volumen o la purulencia puede significar una exacerbación; un volumen de esputo superior a 30 ml en 24 h. sugiere la presencia de bronquiectasias; la expectoración

hemoptoica obliga a descartar otros diagnósticos, principalmente el carcinoma broncopulmonar.

La disnea (conciencia de respiración difícil o desproporcionada a la actividad desarrollada) constituye el síntoma principal de la EPOC, aunque puede ser percibida de forma desigual por pacientes diferentes con el mismo grado de limitación del flujo aéreo, especialmente en los de mayor edad³⁵. La disnea aparece en las fases más avanzadas de la enfermedad, se desarrolla de forma progresiva y puede llegar a limitar las actividades de la vida cotidiana. Se recomienda, pues, su valoración a lo largo de la enfermedad.

Los pacientes con EPOC grave suelen presentar disnea progresivamente invalidante, complicaciones asociadas (edema periférico, *cor pulmonale crónico*) y episodios de exacerbación aguda con o sin insuficiencia respiratoria.

Los signos de la exploración clínica son poco expresivos en la enfermedad leve-moderada. En la EPOC grave la espiración alargada (superior a 5 s.) y la presencia de sibilancias son signos inespecíficos de obstrucción bronquial, aunque el grado de obstrucción al flujo aéreo no puede predecirse por los signos o los síntomas³⁶. En la EPOC grave existen signos más llamativos y persistentes: hiperinsuflación crónica del tórax, presencia de roncus en la espiración forzada, disminución del murmullo vesicular, pérdida progresiva de peso, cianosis central, temblor y somnolencia en relación con la encefalopatía hipercápnica en las exacerbaciones, edema periférico, ingurgitación yugular y signos de sobrecarga ventricular derecha, aunque estos últimos pueden estar enmascarados por la hiperinsuflación.

Recientemente se ha comprobado que el estado nutricional está asociado a la supervivencia de los pacientes con EPOC. Por tanto, se recomienda su valoración

periódica empleando el índice de masa corporal (IMC=peso en kg./altura en m²). Un valor de IMC inferior a 25 kg/m² se ha asociado a mayor mortalidad³⁷

- **Técnicas de imagen**

Los estudios diagnósticos de imagen útiles para la valoración del enfisema son:

- **Radiología estándar de tórax** anteroposterior y lateral (RX de tórax PA y L)
- **Tomografía axial computerizada (TAC)** y TAC de alta resolución (TACAR).
- **Gammagrafía pulmonar** de ventilación y perfusión.

1. Radiología estándar de tórax

Se realiza en inspiración máxima y proporciona información sobre configuración general del tórax, permitiendo la mejor apreciación de la hiperinsuflación, que es el más objetivo y reproducible hallazgo de enfisema, aplanamiento de diafragmas, horizontalización de costillas, aumento del diámetro anteroposterior, aumento del espacio claro retroesternal, aumento de la cifosis dorsal y de la curvatura del esternón. La **cúpula del diafragma** suele estar justo por debajo del cruce de la sombra del arco posterior de la décima costilla con el arco anterior de la sexta costilla, estando unos centímetros más baja en pacientes muy delgados o más alto en obesos. Con la hiperinsuflación progresiva el diafragma va descendiendo y aplanándose, o incluso se invierte.

También permite valorar la **destrucción parenquimatosa** al ver áreas de hiperclaridad o hiperlucencia con disminución del calibre y rápida atenuación de las

estructuras vasculares periféricas causado por la oligohemia e hiperinsuflación. Se pueden ver bullas y áreas de pulmón comprimido.

También puede proporcionar información sobre otras patologías como enfermedad pleural previa, cicatrización, bronquiectasias, nódulo o masas y alteraciones del esqueleto torácico. Permite también valorar la posibilidad de patología cardíaca e hipertensión arterial pulmonar significativa.

Por último, una radiografía simple de tórax realizada en espiración completa nos informará del grado de atrapamiento aéreo, magnificando las zonas de hiperinsuflación, y de la afectación de la mecánica (excursión del diafragma, en normales hasta 8.5 cm, en pacientes con enfisema 0 a 3 cm, media 1.5 cm) al compararla con la realizada en inspiración.

2. Tomografía axial computerizada

La tomografía computerizada de alta resolución es el procedimiento no invasivo más rentable para el diagnóstico *in vivo* de enfisema. Permite diferenciar enfisema centroacinar, panacinar y acinar distal. También es útil para **cuantificar la gravedad del enfisema** mediante los programas de análisis automático de densidades, y alcanza una estrecha relación con los hallazgos patológicos. Proporciona una mejor imagen anatómica, sin superposición de estructuras y con una resolución muy superior a la radiografía convencional (Figura 2). Es la mejor técnica para la valoración de la severidad y distribución del enfisema, permitiendo establecer las áreas susceptibles de ser resecadas. Identifica áreas de baja atenuación, opacidades en vidrio deslustrado, bullas, engrosamiento de las paredes bronquiales, hiperinsuflación, atrapamiento aéreo y dilatación arterial central. Tiene una elevada sensibilidad en la detección precoz de

enfisema clínicamente relevante³⁸ , aunque también identifica lesiones en sujetos sin evidencia funcional de enfermedad.³⁹



Figura 2.- Imagen de TAC de enfisema pulmonar

El enfisema centro acinar presenta áreas focales, predominantes en lóbulos superiores, de atenuación reducida, similares a quistes simples pero sin pared definida y con una arteriola focal. El enfisema panacinar se presenta como grandes áreas de atenuación reducida de carácter difuso y con márgenes laterales mal definidos, predominando en l lóbulos inferiores. El enfisema acinar distal se caracteriza por áreas focales de densidad atenuada en áreas subpleurales de los pulmones, adyacentes a la pared torácica lateral, mediastino y cisuras mayor y menor. A diferencia del enfisema centroacinar, las lesiones tienen una pared fina y carecen de vasos interiores.

El análisis cuantitativo de la TCAR ofrece importantes aplicaciones en la EPOC. La cuantificación visual alcanza una buena correlación con los índices patológicos⁴⁰ y con la función pulmonar⁴¹. Sin embargo, tiene una considerable variabilidad inter e intraobservador.⁴² El análisis automatizado de la imagen se basa en el recuento de *pixels* enfisematosos o de baja atenuación por un programa de análisis de densidad (*density-mask*)⁴³. A partir de este procedimiento se elaboran diversos índices que muestran una excelente correlación con la afectación patológica, son sensibles a la progresión de la enfermedad⁴⁴ se relacionan con los volúmenes pulmonares, la retracción elástica y la capacidad de difusión⁴⁵, y permiten diferenciar el enfisema grave del leve-moderado⁴⁶. La ausencia de incremento de la atenuación en la espiración demuestra la existencia de atrapamiento aéreo, y la relación inspiración/espiración de las diversas lecturas de densidad se relaciona con todas las pruebas funcionales⁴⁷

3. Gammagrafía pulmonar de ventilación y perfusión.

La realización de una gammagrafía pulmonar de perfusión (macroagregados de albumina marcada con Tc^{99m} junto con la de ventilación (gas xenón marcado), con varias proyecciones, proporciona una adecuada evaluación de las desigualdades de ventilación-perfusión, permitiendo una óptima valoración de la heterogeneidad de la afectación.⁴⁸

1.2 La función pulmonar en el enfisema. Pruebas de función pulmonar

El enfisema se caracteriza por el desarrollo de **obstrucción al flujo aéreo**, relacionado con la pérdida del soporte mecánico de las vías aéreas por daño en los tejidos del parénquima circundante, lo que conduce al colapso de la vía aérea. Además hay una pérdida **del retroceso elástico** que conduce a la hiperinsuflación del pulmón y una disminución progresiva del

volumen corriente (VT), aumento del volumen residual (VR) y disminución de la capacidad vital forzada (FVC). La disminución de los tabiques alveolares origina una disminución de la capacidad de difusión. La suma de la obstrucción bronquial, destrucción de tabiques alveolares y la distribución desigual de estas lesiones desencadena una alteración en el intercambio de gases.

Al final, al progresar la enfermedad se disminuye la capacidad del esfuerzo, produciendo disnea a menores esfuerzos.

a. Flujo espiratorio. El flujo espiratorio puede medirse como flujo pico (pico máximo de flujo PEF), flujo en el primer segundo de una maniobra de capacidad vital forzada (FEV_1), flujo promedio en la media del volumen espiratorio forzado (FEF_{25-75} , antes denominado velocidad de flujo forzado de mitad de la espiración-MMEF) o tasas de flujo instantáneo en diferentes porcentajes de la FVC ($V_{m\acute{a}x_{50}}$, $V_{m\acute{a}x_{25}}$). Todas estas medidas están disminuidas en los pacientes que tienen EPOC. El FEV_1 tiene la ventaja de ser el más reproducible en un individuo dado.

La limitación del flujo aéreo espiratorio se produce durante la espiración forzada cuando la presión pleural excede de la presión en el interior de la vías aéreas, lo que produce el estrechamiento del árbol traqueobronquial corriente abajo (hacia la boca) desde el punto de igual presión (*equal pressure point* o *EPP*). Si el EPP se halla en una zona colapsable del árbol bronquial se produce una limitación dinámica al flujo aéreo. A diferencia de los individuos normales, que todos los bronquios sufren groseramente la misma reducción de calibre durante la espiración forzada, los pacientes que tienen EPOC en la espiración forzada se produce un colapso desproporcionado de los bronquios proximales grandes, sobre todo los bronquios grandes de los lóbulos inferiores.

En un paciente con EPOC el flujo inspiratorio se encuentra ligeramente disminuido y el flujo espiratorio está muy reducido, a pesar del hecho de que la presión que produce el flujo (presión alveolar) es casi la misma que en el individuo normal (es decir, la resistencia es mucho mayor).

La contribución de la pérdida de retroceso elástico y del aumento de la resistencia al flujo a través de las vías aéreas corriente arriba desde los segmentos limitantes del flujo puede ser determinada mediante un gráfico de flujo máximo con relación a la presión de retroceso elástico; la pendiente de esta relación representa la conductancia.

En el enfisema muchas de las vías aéreas pierden su sostén por destrucción de las paredes alveolares que las rodea. La anomalía se halla en el exterior de la vía aérea por destrucción del parénquima pulmonar y pérdida de la tracción radial sobre el bronquio. Como resultado de ello, su resistencia no puede aumentar mucho durante la respiración pausada pero con cualquier esfuerzo, se produce rápidamente la compresión dinámica con la espiración y la resistencia aumenta de manera sorprendente. En la enfermedad grave la curva flujo-volumen (Figura 3) es en general anormal y puede observarse en la gráfica que después de un breve intervalo de flujo moderadamente elevado, el mismo se reduce sorprendentemente con el colapso de las vías aéreas y se produce la limitación del flujo por compresión dinámica. El flujo está muy reducido en relación con el volumen pulmonar y cesa con el elevado volumen pulmonar por el cierre prematuro de las vías aéreas.

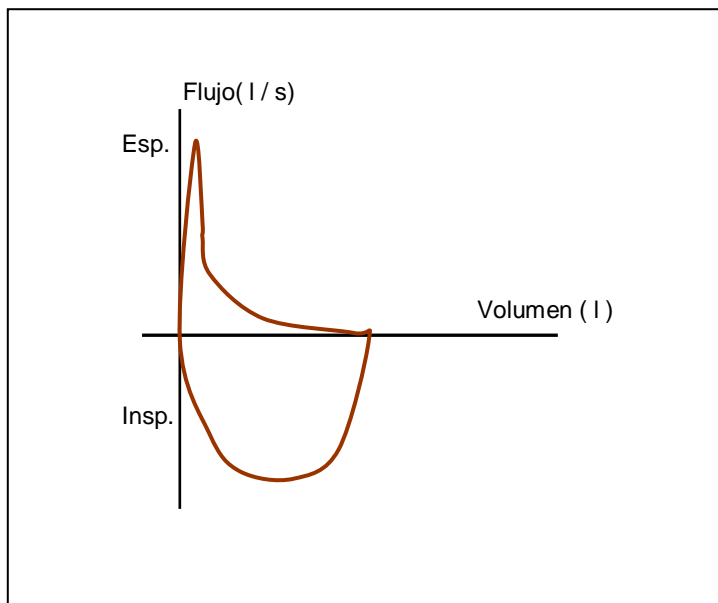


Figura 3.-

b. Volúmenes pulmonares

- *El volumen residual (VR)* aumenta en los enfisematosos inicialmente y lo hace progresivamente a medida que la enfermedad empeora, pudiendo relacionarse con el cierre prematuro de las vías aéreas en las bases pulmonares incluso en pacientes aún asintomáticos.⁴⁹
- *La capacidad residual funcional (FRC)* aumenta y obedece a dos mecanismos, el primero de los cuales es la disminución del retroceso elástico. Dado que la FRC es determinada por el equilibrio estático entre el retroceso de la pared torácica hacia fuera y el retroceso hacia adentro del pulmón, puede sobrevenir una pérdida de elasticidad pulmonar con el desarrollo de EPOC, de modo que el volumen en equilibrio aumenta hacia la posición relajada de la pared torácica (aproximadamente el 70% de la TLC). El segundo mecanismo es la hiperinfluación dinámica resultante del aumento de la resistencia espiratoria y de la fase espiratoria prolongada del ciclo respiratorio⁵⁰. Los

pacientes que tienen EPOC pueden espirar a lo largo de su curva flujo espiratorio máximo-volumen e inspirar antes de que el pulmón y la pared torácica alcancen su volumen de reposo estático y mientras la presión alveolar sigue siendo positiva⁵¹. Este fenómeno el cual ha sido denominado “auto PEEP” (es decir presión autopositiva de final de espiración) o “PEEP intrínseca” y tiene algunas consecuencias fisiológicas importantes. El aumento de la presión intratorácica puede afectar adversamente el retorno venoso hacia el lado derecho del corazón y la hiperinsuflación coloca a los músculos inspiratorios tanto en una desventaja mecánica como en una longitud más corta de la óptima en su curva longitud-tensión. Del lado positivo, la hiperinsuflación dilata las vías aéreas intraparenquimatosas y disminuye el trabajo contra la resistencia de la respiración.

- *La capacidad pulmonar total (TLC)* está aumentada en el enfisema. La TLC viene determinada por el equilibrio entre los músculos inspiratorios para acortarse y el retroceso hacia adentro del pulmón y la pared torácica. Se considera que el aumento de la TLC en pacientes con EPOC se debe a una disminución del retroceso elástico. También es posible que puedan desarrollarse cambios adaptativos en los músculos inspiratorios a consecuencia de la hiperinsuflación crónica.

Estos tres volúmenes no pueden derivarse de la espirometría simple porque todos ellos incluyen en su cálculo el valor de VR. El volumen residual se puede medir por:

1. Técnica de dilución de gases inertes (generalmente helio) que mide el volumen total de aquellas unidades que están en contacto con la vía aérea.
2. Pletismografía corporal que mide todo el gas intratorácico (*ITGV: intrathoracic gas volume.*), esté o no en contacto con la vía aérea. Además permite medir al mismo tiempo la resistencia de la vía aérea (Raw).

La pérdida de la **elasticidad** del parénquima pulmonar se evalúa mediante la medición de la distensibilidad (*compliance*) pulmonar. Su medición requiere la colocación de un balón intraesofágico para medir la presión transpulmonar. Con esto se obtiene una curva de presión a diversos volúmenes pulmonares; en el enfisema la pérdida de la elasticidad del parénquima pulmonar provoca que pequeños incrementos de presión supongan grandes cambios de volumen, lo que desplaza la curva de presión/volumen hacia la izquierda. Es una prueba útil para el diagnóstico de enfisema, aunque su dificultad técnica e invasividad evitan que forme parte de las pruebas funcionales habituales.

c. Capacidad de difusión

La capacidad de difusión del monóxido de carbono (DL_{CO}) tiene su indicación para el diagnóstico diferencial del enfisema pulmonar, así como en todos los casos de EPOC moderada y grave. El enfisema pulmonar presenta una reducción del valor de la DL_{CO} por reducción inicial del área de intercambio, reducción del lecho capilar pulmonar y limitación del mezclado intrapulmonar de gases. La DL_{CO} es la mejor prueba funcional de diagnóstico y valoración del enfisema pulmonar⁵² y la que mejor se correlaciona con la gravedad del mismo (valor “r” entre 0,57 y 0,91). Al igual que el FEV1, descende progresivamente en el tiempo como consecuencia de la progresión de la enfermedad e incluso puede detectar casos de enfisema que mantienen valores normales en la espirometría.

El valor de D_{LCO} está en relación directa con el volumen alveolar efectivo, es decir, con el volumen alveolar que directamente participa del intercambio de gases. Dato importante a tener en cuenta en la valoración de la D_{LCO} es el valor de la hemoglobina del paciente, dado que el monóxido de carbono tiene una gran afinidad por ella. Así la anemia *per se* puede disminuir de forma muy significativa el valor de D_{LCO} (con un parénquima pulmonar sano) y la poliglobulia producir el efecto contrario. Esta prueba, entre otros, permite tipificar el tipo

de EPOC, ya que el valor de DLCO suele estar conservado en la EPOC tipo B (bronquitis crónica) y sin embargo, como quedo expresado con anterioridad, está disminuido en la EPOC tipo A (enfisema).

La hipoxemia arterial es el resultado del desequilibrio ventilación-perfusión. Se ha sugerido que las zonas de pulmón con V_A/Q alto superior a 10 (*efecto espacio muerto*) representan áreas en las cuales la elastólisis ha causado una distensibilidad elevada, pero cuya perfusión es baja como resultado de la destrucción del lecho capilar⁵³ con ventilación conservada. Estas regiones coinciden con áreas de enfisema en la TAC⁵⁴ Estas zonas coexisten con una subpoblación de unidades alveolares con V/Q bajo (inferior a 0,1) por una ventilación disminuida por acumulo de secreciones y edema de la mucosa bronquial, con perfusión normal.

Los pacientes que tienen EPOC evolucionado pueden presentar un patrón ventilatorio alterado que puede contribuir a la retención de CO_2 ⁵⁵ sus frecuencias respiratorias son más rápidas y sus volúmenes corrientes más pequeños que en los pacientes que tienen grados iguales de obstrucción pero no presentan hipercapnia. Este patrón de respiración superficial rápida no disminuye la ventilación minuto, pero dado que el espacio muerto (VD) se mantiene constante o aumenta por la destrucción del lecho capilar (alvéolos no perfundidos) y el volumen corriente (VT) disminuye, el cociente VD/VT aumenta, lo que conduce a una disminución de la ventilación alveolar (elevación de la $PaCO_2$). Las alteraciones de los cocientes V_A/Q pueden también detectarse midiendo el espacio muerto fisiológico o el cociente entre el espacio muerto (VD) y el volumen corriente (TV)(VD/VT).

d. Los músculos respiratorios en el enfisema. Cambios adaptativos en el curso de la enfermedad o sobrecarga crónica.

Los músculos respiratorios tienen como función principal movilizar un volumen de aire. Esta función de bomba ventilatoria es la que va a condicionar la estructura, la anatomía, la adaptación y la interrelación de los diferentes grupos musculares. El músculo respiratorio inspiratorio más importante de esta llamada bomba ventilatoria es el diafragma.

El *DIAFRAGMA* es un músculo que tanto desde un punto de vista anatómico como embriológico, podemos considerar que está formado por dos músculos diferentes, costal y crural (De Troyer),⁵⁶ que tendrán un comportamiento diferente tanto en situación de normalidad como en situaciones funcionales de desventaja. La estimulación de la parte costal produce un aumento de la caja torácica con elevación de las costillas y desplazamiento hacia fuera de la pared abdominal, a diferencia de la parte crural que no poseerá ninguna acción sobre la pared torácica. Según Macklem⁵⁷, las dos partes del diafragma funcionan mecánicamente en paralelo, por lo que la fuerza total que generan cuando se contraen es la suma de cada una de dichas partes, ya que cuando los músculos se encuentran en situación paralela las fuerzas son aditivas. Si la parte costal se contrae en solitario, se produce un incremento del volumen pulmonar con aumento del tamaño de la caja torácica y desplazamiento abdominal hacia fuera. La contracción en solitario de la parte crural desplazará la pared abdominal hacia fuera con aumento del volumen pulmonar, pero sin acción directa sobre la caja torácica. En su conjunto, el diafragma se puede considerar como un cilindro terminado cranealmente en una cúpula en cada lado, tendón central, mientras que la porción cilíndrica corresponde a la zona directamente apoyada en la caja torácica inferior; denomina **zona de aposición** representando en posición sedente un 30% del total de la superficie de la caja torácica

Los *MÚSCULOS INTERCOSTALES* son los más importantes que actúan sobre la caja torácica. Se trata de músculos que se posicionan en dos finos planos de fibras musculares ocupando los espacios intercostales, y denominándose externos o internos en función de su relación con la superficie torácica. Los intercostales externos presentan sus fibras orientadas oblicua y caudalmente hacia adelante desde la costilla superior a la inferior. Junto a la unión condrocostal, estos músculos son reemplazados por una aponeurosis fibrosa. Los intercostales internos tienen unas fibras que van oblicuamente en dirección caudal y, posteriormente, desde la costilla superior a la inferior. Por tanto, los espacios intercostales contienen dos capas de fibras laterales que van formando ángulos rectos cada una respecto a la otra, ambos están inervados por los nervios intercostales.

La *FUNCIÓN DE LOS MÚSCULOS RESPIRATORIOS* es la de realizar la acción de bomba ventilatoria, de modo que el trabajo de estos músculos sea capaz de superar las cargas elásticas y resistencias del aparato respiratorio durante la inspiración, pudiendo, por tanto, desplazar una cantidad de volumen suficiente para inflar, expandir, el pulmón. Cuando se contrae el diafragma, debido al acortamiento de sus fibras, produce una disminución de la zona de aposición diafragmática con un descenso relativo de la cúpula diafragmática respecto a sus inserciones costales, disminuyendo la zona de aposición 1,5 cm. durante la respiración a volumen corriente. Este aumento de tensión es aplicado principalmente sobre el tendón central. El movimiento diafragmático que se asemeja a un pistón con desplazamiento hacia abajo de la cúpula, debido a un acortamiento de las fibras de la zona de aposición, es el responsable del desplazamiento de volumen realizado por el diafragma durante la inspiración. Este descenso produce un aumento del diámetro de la caja torácica con desplazamiento caudal de las estructuras abdominales y con aumento de la presión a dicho nivel. La acción que se produce sobre la cavidad pleural es la de generar una presión negativa, mecanismo que,

asimismo, favorece el aumento del volumen inspirado. El aumento de la presión abdominal originada por el descenso en sentido caudal de la cúpula diafragmática hace que dicha presión se transmita a la caja torácica inferior desplazándola en sentido inspiratorio.

Cuando existe **hiperinsuflación**, la zona de aposición diafragmática disminuye, originando que la inserción de las fibras diafragmáticas se haga perpendicular durante la inspiración produciendo el llamado signo de Hoover, que consiste en un movimiento paradójico de la caja torácica inferior con un desplazamiento interno durante la inspiración, es decir, se produce una disminución de la eficacia del diafragma para expandir la caja torácica inferior. Esta especial configuración diafragmática hace posible el desplazamiento de volumen cuando el diafragma se contrae; este acortamiento es del 40% entre el volumen residual y la capacidad residual funcional.⁵⁸ Se ha calculado en un 8 % el acortamiento del diafragma durante la respiración a volumen corriente, y se sabe que el 65-70% del volumen corriente en humanos es secundario al acortamiento diafragmático.

La acción de los *MÚSCULOS INTERCOSTALES* ha sido motivo de controversia. Hoy se acepta⁵⁹ la importante contribución de los intercostales internos (paraesternales) en la inspiración, habiéndose demostrado su activación de manera invariable durante la inspiración, con una acción no solo como simples fijadores de las costillas sino como agonistas de la inspiración; los humanos no pueden respirar sin contraer dichos paraesternales, incluso cuando respiran con el diafragma únicamente. Cuando los músculos intercostales se encuentran inhibidos (p. ej., durante la fase REM), la caja torácica superior presenta un movimiento paradójico durante la inspiración⁶⁰ En estudios animales se sabe que la estimulación selectiva de dichos músculos, así como los músculos del cuello,

esternocleidomastoideo y triangular esternal, tienen una acción en la movilización de volumen de manera más evidente en niveles superiores a CRF.

Los *MÚSCULOS ABDOMINALES*, sobre todo aquellos que forman la pared ventrolateral del abdomen, poseen un papel importante en la respiración. Estos músculos poseen su función óptima a niveles altos de volumen pulmonar cercanos a TLC⁶¹. Estos músculos poseen una importante actividad tanto en la inspiración como en la espiración, aunque tradicionalmente se han considerado como músculos espiratorios. Su contracción aumenta la presión abdominal produciendo un movimiento hacia arriba del diafragma con descenso del volumen pulmonar, lo que significa una acción espiratoria. La función inspiratoria de los músculos abdominales se observa, sobre todo, en posición erecta, donde ayudan al diafragma cuando se contraen, haciendo que la acción tipo pistón del diafragma sea más efectiva al estirar al diafragma y mejorar su relación fuerza-longitud. Esta acción nos lleva a considerar dichos músculos abdominales también como músculos inspiratorios accesorios.

La *COORDINACIÓN DE LOS DIFERENTES MÚSCULOS RESPIRATORIOS*. Siendo la respiración la función principal de los músculos respiratorios, es fundamental una correcta coordinación entre ellos. Si el diafragma se contrae en solitario producirá un movimiento paradójico interno de la caja torácica, con lo que movilizará un volumen de aire menor. Del mismo modo, la contracción en solitario de los músculos de la caja torácica producirá un movimiento paradójico de la pared abdominal. Esta coordinación entre los diferentes músculos respiratorios deberá poseer una secuencia y un tiempo de activación.

Este funcionamiento en paralelo entre el diafragma y los músculos intercostales se verá afectado en situaciones clínicas como es la *hiperinsuflación*. La hiperinsuflación,

asimismo, modificará las **relaciones longitud-tensión del diafragma**, haciendo que la fuerza generada por el diafragma al perder su longitud óptima descienda. Braun⁶² calculó en un 40% el cambio de longitud del diafragma en su expansión desde volumen residual a TLC, lo que hace que la reducción en la longitud pasiva del diafragma tenga repercusión en la fuerza generada. Esto se refleja en un descenso de valores absolutos de parámetros como la P_{di} o $P_{i_{max}}$ en pacientes con obstrucción crónica al flujo aéreo con hiperinsuflación crónica importante, aunque dicho valor se normalizará en relación al volumen en el que dichas presiones son medidas. En pacientes con EPOC con importante hiperinsuflación se observa un empleo de los músculos accesorios.(Figura 4).

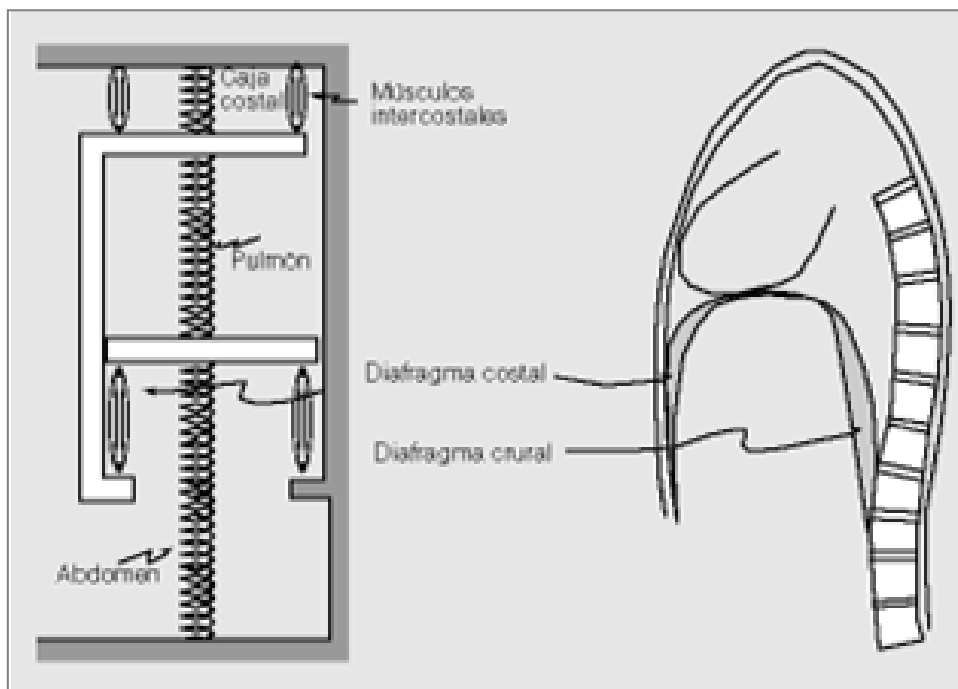


Figura 4.-

Las alteraciones musculares no se centran exclusivamente en los músculos respiratorios, sino que también existe una alteración funcional en los músculos periféricos de los pacientes con enfisema, lo que se ha definido como una miopatía sistémica de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica⁶³. Estas alteraciones musculares se atribuyen a un

origen multifactorial (sobrecarga mecánica, alteraciones nutricionales, consecuencia de la hipoxemia, efectos farmacológicos, etc.⁶⁴).

Las alteraciones musculares respiratorias y periféricas influyen en gran parte de los síntomas de los pacientes con enfisema, como falta de fuerza, dolor y fatiga⁶⁵. Prueba de ello es, en parte, la escasa correlación existente entre la función pulmonar y la capacidad al ejercicio⁶⁶, la calidad de vida⁶⁷, la predicción de exacerbaciones graves⁶⁸ o la supervivencia del paciente. Además, la mejoría alcanzada con el tratamiento farmacológico no se acompaña de una mejoría significativa en la capacidad de ejercicio⁶⁹, y la mejoría en el test de la marcha observada tras el trasplante pulmonar es muy similar en el trasplante pulmonar uni o bilateral, a pesar de una mejor función pulmonar alcanzada tras el trasplante bilateral⁷⁰.

Cambios adaptativos en el curso de la enfermedad o sobrecarga crónica.

Al igual que sucedía tras someter a los músculos esqueléticos a programas de entrenamiento, los músculos respiratorios sufren adaptaciones metabólicas y contráctiles en el curso de enfermedades que sobrellevan una sobrecarga por modificación en la intensidad o frecuencia de la actividad muscular. Hoy día se acepta que existe una remodelación de los músculos respiratorios, diafragma y accesorios ante situaciones de sobrecarga, que consistiría en la existencia de cambios tanto estructurales (adaptación de las sarcómeras) como metabólicos (capacidad oxidativa, consumo máximo de oxígeno), aunque estos fenómenos ampliamente estudiados en los músculos esqueléticos no son del todo conocidos en los músculos respiratorios.

e. Bases fisiopatológicas de las alteraciones funcionales (empeoramiento funcional) del enfisema.

El agrandamiento persistente de los espacios aéreos distales a los bronquiólos terminales como consecuencia de la destrucción de tabiques alveolares, que sucede en el enfisema, comporta unos cambios fisiológicos que influyen de manera significativa en la función pulmonar:

- La primera consecuencia fisiológica de esta anormalidad es una pérdida de la retracción elástica del pulmón que se refleja en una desviación hacia la izquierda de la curva de presión-volumen (*P-V*).
- La pérdida de retracción elástica de los pulmones da lugar a una disminución de la presión alveolar (de la *Pst* 8 cm, que con la *Ppl* 30 cm de *H2O*= 38 *Palv*) que con la pérdida del anclaje de las vías aéreas reducen su calibre y como consecuencia se produce una disminución del Flujo Espiratorio Máximo.⁷¹
- En estadios avanzados el enfisema se asocia a veces a enfermedad intrínseca de las vías respiratorias lo cual contribuye también a la obstrucción ^{10,11}. En resumen un flujo espiratorio bajo condiciona atrapamiento aéreo por la constante de tiempo alargada de las unidades alveolares afectas. En consecuencia se produce una hiperinsuflación dinámica y de ahí que se genere una presión intrínseca positiva al final de la espiración alveolar (*intrinsic PEEP: POSITIVE END-EXPIRATORY PRESSURE*)⁷²
- La pérdida de la retracción elástica y la hiperinsuflación dinámica conducen a un incremento del volumen pulmonar y esto pone a los músculos respiratorios en una situación mecánica desventajosa.
- La mecánica efectiva del diafragma es reducida por los múltiples efectos de la hiperinsuflación afectando tanto a su longitud como a su geometría:

1.- Primeramente la longitud del diafragma se reduce con la hiperinsuflación crónica en posición de reposo respiratorio (FRC)⁷³, colocándolo en un lugar menos favorable en la curva longitud-tensión. Esto se ha demostrado en modelos animales que se adaptan a la hiperinsuflación crónica por una pérdida de sarcómeros en serie. Dicho fenómeno se denomina adaptación a la longitud (length adaptation). Como consecuencia se produce un desplazamiento de toda la curva longitud-tensión hacia un acortamiento de la longitud.

2.- En segundo lugar en los pacientes con hiperinsuflación crónica, la zona de aposición del diafragma (que es la zona directamente apoyada en la caja torácica inferior representado en posición sedente un 30% del total de la superficie de la caja torácica) está marcadamente reducida. También puede verse afectada la orientación de la inserción costal de las fibras musculares diafragmáticas costales. Estas modificaciones de las zonas de inserción pueden alterar la capacidad del diafragma para generar cambios en el volumen inspiratorio

3.- En tercer lugar se baraja la hipótesis de una falta de sincronización entre la parte costal y crural del diafragma que conduce a una reducción de la capacidad de generar fuerza o tensión.

4.- También la hiperinsuflación se asocia a un aumento del radio de la curvatura diafragmática lo que supone, según la Ley de Laplace, una reducción de la presión (capacidad para generar tensión).

Con todo ello podemos decir que la efectividad de la mecánica diafragmática está marcadamente reducida en la hiperinsuflación pulmonar.

- Los efectos de la hiperinsuflación en otros músculos inspiratorios se deben más probablemente a cambios geométricos que a su longitud. Así aparece una disminución de la efectividad mecánica de los intercostales paraesternales (la más importante parte

inspiratoria de la musculatura intercostal), siendo menor en perros⁷⁴ que muestran, en la hiperinsuflación, un pequeño acortamiento comparado con el diafragma. Por lo demás siguiendo la Ley de Laplace, el incremento del diámetro de la caja torácica es otro factor que explica el descenso de la efectividad de los músculos respiratorios con hiperinsuflación.

- Mucho menos conocidos son los efectos de la hiperinsuflación en los músculos escalenos y esternocleidomastoideo..
- En pacientes con severa EPOC la espiración se asocia a menudo con la contracción de los músculos abdominales y esto conduce a una elevación paradójica de la presión intragástrica durante la espiración.
- Estos cambios de los parámetros funcionales que se producen en el paciente enfisematoso severo serán objetivo de tratamiento tanto médico como quirúrgico, pero las mejorías sintomáticas que se obtienen tras la terapéutica empleada en los pacientes con EPOC suelen producir escasas variaciones en los parámetros funcionales. Por este motivo tiene interés el estudio de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) en dichos pacientes. La cuantificación del impacto de la enfermedad en la CVRS puede efectuarse a través de cuestionarios.^{75,76} La utilidad de estos test en los trabajos de investigación es incuestionable, y la información que proporcionan tiene impacto en la práctica clínica.

1.3 Pronóstico de la enfermedad

El hecho de que ningún parámetro de función pulmonar se relacione bien con los efectos sobre la morbimortalidad de la enfermedad se debe a que, en realidad, la EPOC, sobre todo en fases avanzadas, se asocia a importantes consecuencias sistémicas tales como inflamación, desnutrición y debilidad muscular. Actualmente la gravedad de la EPOC como enfermedad se

establece utilizando un único parámetro, el FEV₁ porque fue el primero en demostrar una relación entre función y mortalidad⁷⁷, así en casos severos con FEV₁<30% del teórico la tasa de supervivencia a los 5 años disminuye un 40%⁷⁸. La reducción de la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DL_{co}) es un hallazgo que se relaciona con la presencia de enfisema en pacientes con EPOC, siendo predictor de hipoxemia inducida por el ejercicio y ha mostrado cierta relación inversa con la mortalidad en pacientes con EPOC grave en tratamiento con oxigenoterapia⁷⁹. El hecho de que los parámetros de función pulmonar se relacionen mal con la morbimortalidad de la EPOC se debe a que se asocia, en fases avanzada, a importantes consecuencias sistémicas como inflamación, desnutrición y debilidad muscular. El GOLD (Global Obstructive Lung Disease) indica que la disnea es la consecuencia sintomática más evidente de la EPOC⁸⁰ y recomienda su medición. El grado de disnea ha demostrado ser un predictor independiente de mortalidad. La limitación al ejercicio es la otra consecuencia principal de la progresión de la EPOC y pruebas sencillas que reflejan mejor el tipo de esfuerzo realizado durante las actividades de la vida diaria, como la prueba de marcha de 6 minutos (PM 6M), se han mostrado buenas predictoras de mortalidad en EPOC, miocardiopatías e hipertensión pulmonar⁸¹. Con el avance de la enfermedad, la EPOC alcanza una dimensión sistémica y se afectan otros órganos, como la musculatura respiratoria y la sistémica. Esto contribuye a reducir la actividad física general y a deteriorar su calidad de vida⁸². Muchos pacientes, probablemente como otro elemento del compromiso sistémico de su enfermedad, pierden peso de forma desproporcionada con la disminución de la ingesta calórica y el estado hipercatabólico crónico, debido a la hipoxemia. Varios estudios han demostrado la relación inversa entre el índice de masa corporal (IMC) y la supervivencia en la EPOC, y lo más interesante es que esta relación no es lineal, sino que tiene un valor umbral de 21 kg/m², por debajo del cual la mortalidad aumenta de forma desproporcionada.³⁷

En un trabajo reciente Bartolomé R. Celli y cols⁸⁶ aportan que varios factores asociados tales como el índice de masa corporal (Body-Mass Index), la obstrucción al flujo aéreo (FEV1 (Airflow Obnstruccion), la distancia recorrida en un tiempo determinado (Exercise Capacity Index)) y una escala de disnea (Dyspnea), configuran un índice –BODE- cuyo potencial predictor de riesgo de muerte en pacientes con EPOC es muy superior a la valoración del FEV1 como medida única del empeoramiento de la función pulmonar y mortalidad.

1.4 Tratamiento médico del paciente con enfisema pulmonar

Los objetivos del tratamiento en el enfisema, como en otras formas de EPOC, son impedir el rápido declinar de la función pulmonar, prevención y disminución de las exacerbaciones de la enfermedad, mejorar la capacidad de ejercicio, la calidad de vida y prolongar la supervivencia.

El tratamiento médico consiste principalmente en el abandono del hábito tabáquico, que es conocida su influencia en la progresión de la enfermedad, así como la vacunación contra el virus de la *influenza* y el *Streptococcus pneumoniae* para prevenir infecciones intercurrentes. La administración de broncodilatadores del tipo de los anticolinérgicos y los agonistas beta-2 de acción prolongada y beta-2 agonistas de acción corta como medicación de rescate, en régimen de monoterapia o asociados, pudiendo añadirse teofilina si no se obtiene mejoría y retirándola si no se comprueba su efectividad dado sus efectos secundarios. Los broncodilatadores mejoran la función pulmonar, la capacidad de ejercicio y la calidad de vida, aunque los beneficios son limitados en pacientes dada la poca reversibilidad de la obstrucción de las vías aéreas en estos pacientes. Los corticosteroides, aunque de discutida eficacia, se utilizan de forma habitual, tanto en preparados para inhalación como por vía sistémica en las agudizaciones. Los antibióticos son administrados de forma generosa en las infecciones tanto agudas como crónicas. El tratamiento precoz de las exacerbaciones minimizan los síntomas y

hay pequeñas evidencias que demuestran que modifican la evolución natural de la enfermedad y reducen la mortalidad. La rehabilitación pulmonar, entrenamiento al ejercicio aeróbico, educación, soporte psicosocial, mejoran el ejercicio en pacientes con EPOC y pueden reducir la tasa de hospitalización. El oxígeno suplementario a largo plazo en pacientes hipoxémicos, junto con el abandono del hábito tabáquico, son las únicas medidas de tratamiento en pacientes con EPOC que han sido demostradas que disminuye las tasas de mortalidad^{83,84}. Algunas terapias como los mucolíticos han sido usadas en algún grupo seleccionado de pacientes⁸⁵. Aquellos que presentan un déficit de alfa-1-antitripsina pueden beneficiarse de la administración regular de alfa-1-antitripsina para conseguir niveles de protección en suero, pero no es concluyente que con este procedimiento se evite la progresión de la enfermedad o se prolongue la supervivencia. Sin embargo, la precaria calidad de vida y la supervivencia limitada de pacientes con estadios avanzados de enfisema han promocionado la introducción de técnicas quirúrgicas encaminadas al tratamiento de la enfermedad. Por ello aunque el trasplante pulmonar es el único método real de curar el enfisema, este procedimiento es caro y sólo disponible para un pequeño número de pacientes dado el limitado número de donantes de órganos. Otras técnicas, como la cirugía de reducción de volumen pulmonar, han sido aportadas para proporcionar mejoría a estos pacientes (Brantigan and Mueller 1957)

1.5 La disnea y el estado nutricional en el enfisema. La calidad de vida y métodos de medida

La disnea es el síntoma más común en todas las enfermedades respiratorias crónicas. La disnea provoca una disminución progresiva de la capacidad funcional del individuo hasta limitarlo en las actividades más simples de la vida cotidiana. Esto conduce a una pérdida de la autonomía desarrollándose un severo grado de invalidez, con las consecuentes alteraciones psicosociales que comporta. Esta situación provoca una alteración intensa en la calidad de

vida del individuo y una transformación lenta y progresiva de su relación con el entorno sociofamiliar además de favorecer una fuerte dependencia de las estructuras sanitarias (encuesta nacional de Salud. Madrid. Ministerio de Sanidad y Consumo;1995). La acción de respirar es la única de las funciones vitales que no únicamente está controlada por el sistema nervioso autónomo, sino que también responde a señales voluntarias del córtex. La disnea es la sensación que experimenta el individuo de disconfort al respirar. Es un síntoma subjetivo que depende de diferentes factores relacionados con el sujeto. Los factores culturales y psicológicos influyen de manera importante en la sensación que percibe el sujeto. Los pacientes que padecen enfermedades crónicas respiratorias sufren limitación de sus actividades por disnea, que les influye en la capacidad de realizar ejercicio y repercute fundamentalmente, en su calidad de vida. La disnea se define como la percepción desagradable de la respiración o dificultad para respirar.⁸⁷

La sensación de disnea se produce por la activación de vías nerviosas relacionadas con la respiración, con la participación de centros neuronales en el sistema nervioso central (SNC) donde se procesan las señales de acuerdo a experiencias cognitivas. La regulación autónoma de la respiración viene dada por la acción de quimiorreceptores en la sangre y SNC y mecanorreceptores situados en las vías aéreas, parénquima pulmonar y caja torácica. Los impulsos neuronales aferentes viajan a través de los receptores vagales en las vías aéreas y pulmones. Los músculos respiratorios poseen además receptores sensitivos propioceptivos. Las terminaciones nerviosas en los músculos intercostales producen arco reflejo espinal y supraespinal. El diafragma contiene estructuras tendinosas que se estimulan por la tensión muscular y ejercen efecto inhibitorio sobre el impulso ventilatorio central.

La disociación entre el impulso motor y la respuesta mecánica del sistema respiratorio provoca sensación de respiración con dificultad, y es un mecanismo responsable de disnea. Se

origina cuando los cambios en las presiones pulmonares, el flujo aéreo o la actividad de la pared torácica y los pulmones no son apropiadas respecto al estímulo motor eferente. Los pacientes que presentan una carga mecánica bien restrictiva, elástica o por patología neuromuscular, presentan una disociación entre la información eferente y aferente durante la respiración. El desajuste entre la actividad neuronal y la actividad mecánica o ventilatoria condicionarán la intensidad de la disnea. El aumento de la demanda ventilatoria es otro mecanismo responsable de disnea, así pues la intensidad de la disnea aumenta progresivamente con el nivel ventilatorio durante el ejercicio. Las patologías que afectan al parénquima pulmonar y a la circulación pulmonar, producen un aumento del espacio muerto que se compensa aumentando la ventilación. Los pacientes afectados de EPOC se caracterizan por presentar hiperinsuflación pulmonar y sobreexpansión torácica. Esta situación produce un aumento de la FRC y consecuentemente una situación de desventaja de los músculos inspiratorios. Debido a las propiedades longitud-tensión del músculo, esta desventaja de los músculos inspiratorios provoca una reducción en la capacidad de generación de fuerza muscular, que contribuirá de manera importante a generar la sensación de disnea. La obstrucción al flujo aéreo que presentan los pacientes con EPOC conduce a la hiperinsuflación dinámica pulmonar, que es más evidente durante el ejercicio y que reduce la eficacia muscular. Los cambios de volumen intratorácico que produciría la cirugía de reducción de volumen pulmonar disminuiría en parte la tensión de los músculos inspiratorios mejorando la disnea.

Medición de la disnea

La disnea es el principal síntoma que refieren los pacientes con EPOC. La disnea es difícil de evaluar debido a que es una sensación subjetiva y su gravedad no necesariamente se correlaciona siempre con la afectación funcional. Es frecuente observar mejoría de los

síntomas a lo largo del tratamiento de los pacientes con EPOC, que no se corresponde con mejoría de los parámetros funcionales. El objetivo de las escalas de disnea y de los cuestionarios de calidad de vida consiste en evaluar el estado de salud desde una perspectiva diferente a los parámetros de función pulmonar ⁷⁵.

Los métodos más sencillos para medir la disnea son las escalas analógico-visuales, donde el sujeto señala el grado de disnea en una escala horizontal de 100 mm, marcada del 1 al 10. Estas escalas dan información de la sensación de disnea que siente el sujeto al realizar una determinada actividad, pero no es eficaz para comparar la disnea que aparece durante la realización de diferentes actividades físicas. Tampoco permiten valorar el grado global de afectación del sujeto por la enfermedad. Este método no permite comparar el grado de disnea entre pacientes. Debido a estas limitaciones se han desarrollado diferentes escalas o cuestionarios para la medición de la disnea.

Índice transicional de disnea de Mahler

El índice transicional de disnea desarrollado por Mahler⁸⁷, se trata de una escala multidimensional que contiene tres subescalas, se basa en la medida del deterioro funcional, la magnitud de la tarea y la magnitud de esfuerzo necesarios para provocar disnea. Se realiza una medición basal y posteriormente se objetiva el grado de disnea tras una actividad respecto a la situación basal, lo cual se denomina índice transicional de disnea. Las puntuaciones oscilan entre 0 (grave) y 4 (sin afectación). La medición de las tres categorías proporciona una puntuación entre 0 y 12: a menor puntuación, mayor severidad de la disnea. Los cambios transicionales se comparan con la medición basal, distribuida en 7 grados para cada categoría. Las puntuaciones varían entre -3 (deterioro grave), 0 (sin cambios) y +3 (mejoría sustancial).

A continuación se suman los puntos de cada una de las 3 categorías proporcionando una puntuación global (índice transicional) de -9 a +9.

En el estudio de Mahler no se observa una buena correlación entre la magnitud de disnea y la afectación de los parámetros espirométricos, pero existe una mejor correlación con el test de 12 minutos marcha, dado que es el ejercicio físico el determinante que desencadena disnea.

La desnutrición en el enfisema

Los pacientes con enfermedades pulmonares crónicas y evolucionadas sufren, con frecuencia, cambios en la composición corporal que se manifiestan por una pérdida progresiva de peso tanto de masa grasa como magra⁸⁹. En estas situaciones, se ha llegado a hablar de un verdadero “síndrome de caquexia pulmonar”, que va a propiciar una mayor morbimortalidad y una disminución más acelerada de del estado funcional. Este cuadro puede aparecer en cualquier tipo de enfermedad, pero el prototipo y donde mejor se ha caracterizado es en la EPOC.

La malnutrición proteínocalórica (MPC) es una causa importante de alteración de la contractibilidad muscular respiratoria que puede afectar tanto a la resistencia de los músculos como a la mecánica respiratoria. De ahí que aquellos pacientes que han sufrido mayor pérdida de peso, presentan más disnea y peor capacidad de ejercicio que los pacientes que han perdido peso, para un mismo grado de afectación funcional respiratoria.⁹⁰

La pérdida de peso en pacientes con EPOC es un fenómeno importante, que se produce en un 20% de pacientes en fase estable y hasta en un 50% de los pacientes hospitalizados por insuficiencia respiratoria aguda⁹¹. Se considera bajo peso cuando el índice de masa corporal (IMC) está por debajo de 20 kg/m².

La importancia de la pérdida de peso como factor pronóstico fue evaluada por Schol⁹², en un trabajo con 400 pacientes con EPOC en programas de rehabilitación, observando que la edad avanzada, la PaO₂ y el IMC eran factores predictores independientes de mortalidad: en los pacientes con IMC < 25 kg/m² la mortalidad estaba considerablemente aumentada.

Los enfermos con pérdida de peso significativa presentan un mayor grado de atrapamiento aéreo, con una más acentuada disminución de la capacidad de difusión y una menor capacidad de ejercicio que los pacientes de similares características con peso normal.

Existen varias hipótesis que pueden explicar los mecanismos de pérdida de peso en pacientes con EPOC, sobre todo de predominio enfisema:

- Aporte calórico inadecuado o insuficiente dificultado por la disnea, la aerofagia (sensación de plenitud), la respiración bucal e incluso la depresión que presentan muchos de estos enfermos⁹³
- Aumento del gasto energético tanto en reposo (GER) como diario (GED) probablemente producido por el aumento del trabajo respiratorio⁹⁴
- La edad avanzada que tienen muchos de estos enfermos (se producen cambios en la composición corporal, perdiéndose masa no grasa, sobre todo tejido muscular); la inactividad física producida por la disminución de la reserva cardiopulmonar (que se acompaña de una importante pérdida de masa muscular y sugiere que la actividad física influye en la síntesis de proteínas musculares).
- Alteración del funcionalismo intestinal por la ingesta de múltiples fármacos: antibióticos, teofilinas, broncodilatadores o los corticoides que producen una situación de catabolismo proteico.
- La aportación más novedosa en este campo se refiere a la posible existencia de un proceso inflamatorio crónico sistémico en la EPOC⁹⁵. Es conocido que cualquier

situación que curse con inflamación crónica puede contribuir a la pérdida de peso, sobre todo si existe también un proceso hipermetabólico. Se ha estudiado el papel de las citoquinas, sobre todo el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), en la caquexia que se produce en estos procesos, aunque sigue sin estar claro si esta citoquina es causa o efecto de la pérdida de peso. Esta inflamación sistémica puede disminuir el apetito y, por tanto, la ingesta dietética actuando a través de la leptina (hormona reguladora del apetito). Sobre esta base, se especula que estos mediadores pueden ser los responsables de la pérdida de peso y masa muscular que presentan estos enfermos. El estado inflamatorio sistémico contribuye de manera importante al hipercatabolismo en estos pacientes. El factor de necrosis tumoral (TNF) es una citoquina proinflamatoria que inhibe la actividad de la lipoproteín-lipasa. Esto produce la liberación de otras citoquinas e incluso la movilización de aminoácidos y el catabolismo de proteínas en el músculo⁹⁶. Sin embargo deben existir otros factores implicados, ya que es conocido desde hace años, que los pacientes con EPOC pueden perder peso, pese a tener un ingreso dietético equivalente o superior a los requerimientos mínimos diarios estimados.⁹⁷

La pérdida de peso y concretamente de masa grasa, ocurre si el gasto energético excede el aporte calórico diario. En el caso de pérdida de masa muscular existe un desequilibrio entre la síntesis proteica y su catabolismo. En los pacientes con EPOC, la pérdida de peso esta causada por una alteración metabólica (hipermetabolismo) junto con una disminución de la ingesta calórica. Se ha observado⁹⁸ que hasta un 25% de pacientes con EPOC, presentan un gasto energético basal elevado. Una de las causas de la elevada actividad metabólica en los pacientes con EPOC, es el aumento del trabajo respiratorio. Parte del aumento del consumo de oxígeno durante el ejercicio está relacionada con una ventilación ineficiente que se produce

por un aumento de las demandas ventilatorias, que se observa especialmente en los pacientes con enfisema debido a la hiperinsuflación dinámica.

La hipoxemia es un hecho común en pacientes con EPOC grave y afecta a la homeostasis de los músculos por distintos mecanismos. La consunción muscular en la EPOC por la hipoxemia se debe a una disminución de los niveles de hormonas anabolizantes y a un aumento de la síntesis de citoquinas proinflamatorias e incremento del estrés oxidativo.⁹⁹

Valoración de la calidad de vida

Las alteraciones de la función respiratoria en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) repercuten en forma directa e indirecta sobre su calidad de vida. Por una parte, constituyen los mecanismos responsables de la disnea que limita y deteriora su capacidad física y, por otra, los conduce al sedentarismo, causante de debilidad y atrofia muscular.^{75,87} Estos dos últimos son, a su vez, responsables de fatigabilidad muscular, un síntoma frecuente en estos enfermos y un factor limitante de la capacidad de ejercicio tan importante como la disnea^{75,88}. A la disnea y fatigabilidad muscular se asocian frecuentemente síntomas depresivos y de ansiedad derivados de la limitación física¹⁰⁰. De este modo, la EPOC afecta diversos aspectos del bienestar ligado a la salud de los pacientes, lo que ha motivado, en los últimos años, un interés creciente por evaluar los efectos de la enfermedad y de los diferentes procedimientos terapéuticos sobre la calidad de vida de estos pacientes¹⁰¹.

La mayor parte de los estudios evalúan la limitación física de estos pacientes a través de pruebas funcionales que, si bien son objetivas, no siempre reflejan las limitaciones ligadas a los síntomas que experimenta el enfermo.

Cuestionario “Chronic Respiratory Disease Questionnaire (CRDQ)”

Para valorar la afectación de la calidad de vida de un paciente, es mucho más útil guiarse por los diferentes cuestionarios de calidad de vida, que valorar únicamente la

afectación funcional. En estudios previos⁸⁸ y sobretodo en el trabajo de Guyatt¹⁰⁰, se demuestra que en un 10% de los pacientes con mayor afectación en la espirometría presentaban mayores problemas a consecuencia de la disnea, depresión y ansiedad. Por tanto hasta en un 90% de los pacientes existen otros factores no medibles con la espirometría, como son la fuerza de los músculos respiratorios, el grado de hipoxemia, la hiperinsuflación, etc., que influyen en la sensación de disnea.

El cuestionario “Chronic Respiratory Disease Questionnaire (CRDQ)” está diseñado para evaluar los cambios en la calidad de vida de los pacientes con EPOC en base a diferentes actividades de la vida diaria. Evalúa diferentes ítems que se distribuyen en 4 categorías: dificultad para respirar, fatiga, función emocional y control de la enfermedad. Consiste en 108 ítems divididos en 4 dimensiones: disnea (5 ítems), fatiga (4 ítems), función emocional (7 ítems) y control de la enfermedad (4 ítems). En el apartado de disnea, los pacientes deben escoger, de entre un listado de 26 actividades, las 5 actividades diarias que son más importantes para ellos y en las que experimentan disnea y el grado que les produce. Para cada ítem del cuestionario hay 7 opciones a elegir, y de ellas se valora cuantitativamente cada una mediante una puntuación del 1 al 5, que va de “no muy importante” hasta “extremadamente importante”, dependiendo de la afectación por la disnea en las distintas esferas. Una mayor puntuación supone una mayor calidad de vida. Para su validación se aplicó a 100 pacientes con FEV1 < 70 % y un FEV1/FVC < 0.7, y siendo posteriormente validado y evaluado su reproducibilidad y sensibilidad a los cambios en estos enfermos¹⁰¹.

Este cuestionario es útil para medir los cambios en la calidad de vida en pacientes con EPOC tras participar en programas de rehabilitación¹⁰². Se ha evaluado este cuestionario tanto en pacientes con obstrucción al flujo aéreo en fase estable, como en aquellos pacientes que han participado en programas de rehabilitación y en pacientes con hipoxemia¹⁰³. El CRDQ en

pacientes hipoxémicos, se correlaciona con el FEV1, el índice FEV1/FVC, la capacidad de esfuerzos, pero no con la gasometría. No se han encontrado diferencias significativas al usar este cuestionario en pacientes con hipoxemia respecto a los pacientes sin insuficiencia respiratoria.

Los pacientes con EPOC presentan a través de este cuestionario, disfunción emocional con pánico a la disnea, frustración, impaciencia e irritabilidad. Una limitación, de este cuestionario es que los pacientes más ancianos tienden a reflejar menos los síntomas emocionales como depresión y frustración que los más jóvenes.

2. CIRUGÍA DE REDUCCIÓN DE VOLUMEN

2.1 Introducción

El enfisema es una enfermedad progresiva e invalidante, que incluida dentro del concepto más amplio de EPOC, supone la 4ª causa de muerte en España. Su alta prevalencia, mortalidad y por producir una gran invalidez y sufrimiento en los sujetos que lo padecen ha hecho que sean muchos los esfuerzos por conseguir un tratamiento efectivo. Sin embargo, hasta ahora sólo el tratamiento preventivo evitando el consumo de tabaco y en estadios finales el trasplante pulmonar consigue variar de manera importante la evolución de la enfermedad. El tratamiento estándar con broncodilatadores, esteroides, fisioterapia, oxigenoterapia, etc., aunque eficaces, tienen un impacto limitado en la calidad de vida y supervivencia de estos pacientes (EPOC fundamentalmente enfisema), y en la mayoría de ellos progresa la enfermedad hasta invalidarlos y ocasionarles finalmente la muerte.

El diafragma, principal músculo respiratorio, con la hiperinsuflación se aplana y su cúpula desciende de tal manera que se acorta la longitud de sus fibras. Todo ello hace que el músculo tenga menor capacidad para generar tensión y precise un mayor requerimiento metabólico para conseguir un mismo trabajo.

Las alteraciones musculares no se centran exclusivamente en los músculos respiratorios, sino que también existe una alteración funcional en los músculos periféricos de los pacientes con enfisema severo, lo que se ha definido como miopatía sistémica de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica⁶⁴. Estas alteraciones musculares se atribuyen a un origen multifactorial (sobrecarga mecánica, alteraciones nutricionales, consecuencia de la hipoxemia, efectos farmacológicos, etc.)⁶⁵

Las alteraciones musculares respiratorias y periféricas influyen en gran parte de los síntomas de los pacientes con enfisema, como falta de fuerza, dolor y fatiga. Prueba de ello, es en parte, la escasa correlación existente entre la función pulmonar y la capacidad al ejercicio, la calidad de vida, la predicción de exacerbaciones graves o la supervivencia del paciente. Además la mejoría alcanzada con el tratamiento farmacológico no se acompaña de una mejoría significativa en la capacidad de ejercicio, y la mejoría en el test de la marcha observada tras el trasplante pulmonar es muy similar en el trasplante pulmonar uni o bilateral, a pesar de una mejor función pulmonar alcanzada en el trasplante bilateral¹⁰⁴.

La cirugía de reducción de volumen es una nueva opción terapéutica en pacientes con enfisema severo, pensada para corregir la alteración mecánica que produce el enfisema. Fue inicialmente propuesta por BRANTIGAN¹⁰⁵ *et al.*, que en 1955 teorizaron que en condiciones normales los bronquios de pequeño calibre se mantendrían abiertos merced a la estructura elástica del parénquima pulmonar, mientras que en pacientes con enfisema al estar destruida esta textura elástica pulmonar no se produciría esta tracción circular sobre los bronquios, cuya

luz quedaría reducida, produciendo una dificultad en el flujo espiratorio y un atrapamiento aéreo. Por ello postularon que con la reducción pulmonar quirúrgica se restauraría la tracción sobre los bronquios, disminuyendo la resistencia espiratoria, el atrapamiento aéreo y la disnea. Brantigan completaba la técnica con denervación hiliar, que posteriormente se demostró inútil, lo que unido a la alta mortalidad del procedimiento hizo que cayera en descrédito y se dejara de practicar, a pesar de que muchos pacientes mejoraban. Posteriormente fue recuperada por J.D. COOPER¹⁰⁶, que aporta una modificación de la técnica de Brantigan realizando una resección de tejido pulmonar de ambos pulmones a través de una esternotomía media y A. WAKABAYASHI y sus grupos¹⁰⁷, usando el láser de dióxido de carbono para reducir áreas bullosas del pulmón mediante toracoscopia (519, NETT). Mejoraron esta cirugía con suturas cubiertas de pericardio bovino que reducían la intensidad de las fugas aéreas. Esta técnica se realiza en varios centros por todo el mundo. En una mayoría de pacientes seleccionados se ha demostrado mejorías subjetivas así como de variables objetivas que no se pueden conseguir por otros mecanismos terapéuticos hoy disponibles. A pesar de estos alentadores resultados algunos pacientes no se beneficiaron lo que hace recomendable mejorar la selección de los candidatos. Un apropiado conocimiento de las bases fisiopatológicas de las mejorías tanto subjetivas como objetivas de los pacientes tras la cirugía de reducción de volumen, es importante para la selección de los pacientes candidatos. Así en un estudio de SCIURBA¹⁰⁸ de los pacientes remitidos solo eran candidatos reales un 20-40 % y de ellos solo el 50-75% mejoran con la intervención y la mortalidad fue del 4-17%.

Además, una mejor intuición de los mecanismos de mejoría puede dirigir al ulterior desarrollo y pronóstico de este proceder.

El término "Cirugía de reducción de Volumen Pulmonar" abarca generalmente una variedad de procedimientos quirúrgicos encaminados a aliviar los síntomas del enfisema avanzado. Sin embargo la técnica que nos ocupa se refiere únicamente a la resección de tejido

difuso enfisematoso en contraste con la exéresis de una bulla gigante. Aunque la distinción es a veces delicada en sujetos que presentan bullas acompañando a un enfisema generalizado, series de pacientes que han sido sometidos a bullectomía tienen a menudo más dificultad de análisis por una mayor heterogenicidad en la severidad de la función respiratoria.

En algunos pacientes con enfisema grave y marcada limitación funcional, la cirugía de reducción de volumen es una alternativa terapéutica a considerar, cuando fracasan otras modalidades de tratamiento. Sin embargo los mecanismos de los resultados funcionales tras la cirugía son probablemente más complejos con la cirugía de reducción de volumen que con la bullectomía. Además la selección de estos pacientes para cirugía ha dejado de ser empírica y con los resultados de National Emphysema Treatment Trial (NETT) ¹⁰⁹ se han podido identificar qué pacientes pueden ser candidatos con éxito de esta técnica.

El objeto de la cirugía de reducción de volumen pulmonar (CRVP), descrita por Brantigan, es reducir la desproporción entre la caja torácica y el pulmón, con resecciones múltiples de las zonas parenquimatosas más distendidas.

Ante la gran distensión pulmonar, deformación de la caja torácica y cambios morfológicos del diafragma, existentes en fases muy avanzadas del enfisema, se plantea la cirugía de reducción de volumen (CRVP), con el objetivo de:

- Disminuir la distensibilidad pulmonar
- Mejorar las fuerzas elásticas pulmonares¹¹⁰
- Recuperar la posición óptima del diafragma
- Mejorar la posición de los músculos intercostales a fin de que se incrementen las presiones inspiratorias¹¹¹ y se consiga una mayor contribución de los músculos abdominales¹¹²

2.2 Procedimiento quirúrgico

El enfisema pulmonar ha despertado interés en el campo de la cirugía torácica desde hace muchos años y con el consiguiente desarrollo de técnicas quirúrgicas que inciden en diferentes aspectos de la enfermedad¹¹³. Se desarrollaron en el pasado distintas técnicas para corregir la hiperinsuflación, como la costocondrectomía, toracoplastia, la parálisis yatrógena del nervio frénico e incluso el neumoperitoneo¹¹⁴. Otros procedimientos quirúrgicos han tenido como objetivo actuar a nivel del componente broncoespástico de la enfermedad, mediante la sección de ramas nerviosas del sistema autónomo. Todas estas técnicas quirúrgicas no obtuvieron buenos resultados, debido a la concepción errónea de la enfermedad. Actualmente las únicas técnicas quirúrgicas eficaces para el tratamiento del enfisema pulmonar son la **bullectomía**, el **trasplante pulmonar** y la **cirugía de reducción de volumen pulmonar**, que en los últimos años ha sido la más desarrollada. Es Brantigan¹⁰⁵ en 1959, el que introduce el concepto de la cirugía de reducción de volumen pulmonar, con el objetivo fundamental de reducir la hiperinsuflación, mediante múltiples resecciones periféricas de parénquima pulmonar patológico. En los años 90, Cooper¹⁰⁶ modifica la técnica realizando resecciones en cuña bilaterales, de zonas de pulmón no bullosas, pero más afectadas por el enfisema, con el propósito de reducir el volumen del pulmonar un 20-30%.

Existen diferentes abordajes quirúrgicos para la cirugía de reducción de volumen pulmonar:

- **Esternotomía media:** se procede a la intubación orotraqueal con tubo de doble luz y se colapsan de manera sucesiva uno y otro pulmón. Previamente han sido identificadas las zonas a actuar por TC de tórax, gammagrafía de perfusión y mediante inspección en el acto quirúrgico. Esta técnica fue descrita por Cooper *et al.*¹⁰⁶

- **Videoendoscopia:** no requiere la realización de toracotomía y minimiza las complicaciones postoperatorias. Se puede realizar unilateral o bilateral. Los pacientes sometidos a esta técnica presentan menor morbilidad y menos dolor en el postoperatorio. Los estudios que han comparado la cirugía de reducción de volumen pulmonar bilateral mediante esternotomía medio o bien por videoendoscopia, han obtenido resultados similares. Aunque las mejoras a los 6 meses del procedimiento quirúrgico es normalmente superior en los pacientes en los que se ha practicado cirugía bilateral, existe todavía controversia de si la caída del FEV1 es mayor en el grupo abordado por esternotomía media frente a la cirugía videoendoscópica. Requiere un equipo hábil especializado en cirugía endoscópica.^{115, 116}

- **Toracotomía lateral:** este abordaje tiene la ventaja de que se obtienen una mejor inspección del órgano y permite el acceso a zonas remotas. Los resultados son también buenos mediante este abordaje.¹¹⁷

La cuestión de si la CRVP debe ser aplicada en uno o ambos pulmones ha sido investigada por numerosos autores. La mortalidad perioperatoria y a los dos años es similar en ambos casos. Se reserva el acceso unilateral en aquellos casos en los que exista distribución asimétrica de la enfermedad, en pacientes que hayan sido sometidos a técnicas de cirugía torácica previa y cuando se proceda a efectuar una resección tumoral concomitante. La actuación bilateral produce una mejoría mayor respecto a la unilateral en lo que respecta a un mayor incremento del FEV1, reducción de la TLC y RV, mejoría de la disnea, mejoría de la capacidad de esfuerzo y de los índices de calidad de vida¹¹⁸

Los incrementos en el FEV1 obtenidos con el tratamiento bilateral son del 57% frente al 31% cuando la técnica es aplicada en un solo pulmón. La mortalidad operatoria y la morbilidad perioperatoria son similares en ambos grupos, pero la mortalidad al año era más

alta en el grupo de cirugía unilateral respecto al bilateral (17 *versus* 5%)¹¹⁹. La mejoría más evidente después de la CRVP bilateral ha sido confirmada por los estudios de Kotloff y col.¹²⁰. Basado en estos trabajos se considera de elección la cirugía bilateral como procedimiento habitual en la mayoría de los pacientes, dejando la unilateral para un grupo seleccionado de ellos.¹¹⁸

Se han empleado diversas técnicas para la actuación quirúrgica sobre el pulmón. La resección de áreas de enfisema mediante láser¹⁰⁷ no ha obtenido buenos resultados postoperatorios, con escasa mejoría del FEV1¹²¹. Actualmente no se usa este proceder.

La sección de zonas dianas y la sutura con grapas y refuerzos de las mismas es la técnica más utilizada (Figura 5). Hay buenos resultados con instrumentos de autosuturas y sección. Posteriormente a la sección de la zona diana se aplican refuerzos para evitar la fuga aérea. Los refuerzos utilizados son el pericardio bovino¹²² o bien materiales artificiales (politetrafluoretileno). Se han demostrado resultados superiores mediante la resección con grapas frente al láser. Hay estudios que han comparado estas dos técnicas y se ha obtenido una mejoría en el FEV1 del 13% en el grupo que en el que se utilizó láser, frente al 33% cuando se usaba resección con grapas. El porcentaje de la caída de los parámetros de función pulmonar cuando se utiliza láser es mayor, hay un rápido deterioro de los parámetros de disnea y de la capacidad de esfuerzo y los pacientes retornan a su estado basal en un tiempo inferior a 12 meses.¹⁰

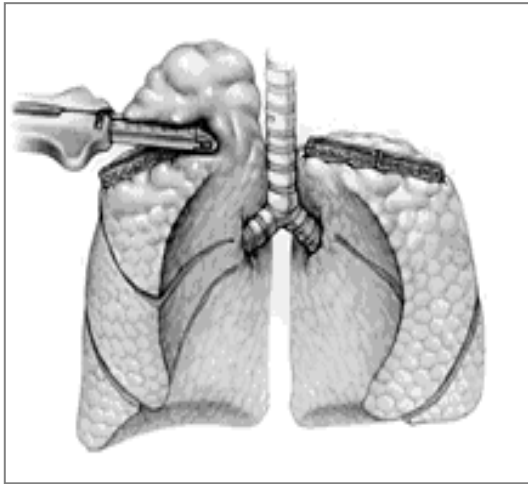


Figura 5.- Técnica quirúrgica:
Resección con grapas

Tan importante como una técnica quirúrgica exquisita, es el mantenimiento de unos adecuados cuidados postoperatorios, con la administración de medicación broncodilatadora, hidratación, optimización de la analgesia y fisioterapia respiratoria.

2.3 Selección de pacientes

La selección adecuada de los pacientes es fundamental para obtener buenos resultados con esta técnica quirúrgica, sobretodo para la selección de paciente con afectación enfisematosa del pulmón de carácter homogéneo o heterogéneo. A pesar de una mejoría inicial, a corto plazo, de la cirugía de reducción de volumen pulmonar en pacientes con enfisema homogéneo, queda por responder la duración a largo plazo de dichos efectos en este grupo. Se observa una mejoría de los parámetros valorados a los 3-6 meses, aunque posteriormente se produce un rápido declinar de los valores de función pulmonar, mientras que en pacientes con enfisema de distribución heterogénea se mantienen estables, al menos un año, y posiblemente dos, tras la cirugía. El incremento del FEV1 a los 6 meses tras la cirugía de reducción de volumen (CRV) bilateral en pacientes con enfisema homogéneo era del 27% comparado con el 42% en pacientes con enfisema heterogéneo severo más marcado en lóbulos superiores, con un promedio de declinar del FEV1 de 0,11 L/año frente al declinar de 0,28 L/año en los operados de enfisema homogéneo. Dado los pobres resultados a corto plazo, en los casos de enfisema de

distribución homogénea, se considera actualmente contraindicada la cirugía de reducción de volumen pulmonar en este grupo.

Los pacientes con déficit de alfa-1-antitripsina presentan un predominio de enfisema en lóbulos inferiores en más del 90% de los casos con una radiografía de tórax anormal, en contraste con la destrucción de parénquima en los lóbulos superiores que presentan los fumadores afectos de enfisema. La CRV a corto plazo (3 meses) en estos pacientes proporcionó una mejoría similar de la función pulmonar, del índice disnea y los 6 minutos marcha frente al grupo de pacientes fumadores, pero a los seis meses la función pulmonar de los pacientes con déficit de alfa-1-antitripsina había empeorado respecto al otro grupo (24 *versus* 31%), siendo esta diferencia más evidente al año y a los dos años de seguimiento¹²³. El hecho de que exista una mejoría inicial seguida de un empeoramiento a más largo plazo podría deberse, por una parte, a la aparición de adherencias entre el diafragma y la pared torácica condicionada por la resección de zonas basales del pulmón que afectarían a la zona de aposición del diafragma, y por otra, a la mayor progresión del enfisema tras la cirugía en los pacientes con déficit de alfa-1-antitripsina. Esta técnica debe ser recomendada a estos pacientes que suelen ser candidatos a trasplante pulmonar y sólo la resección bilateral en los lóbulos inferiores puede ser una buena técnica como medida temporal en el caso de un retraso necesario en el trasplante.

Aunque se describirá con más detalle en otro apartado no puedo dejar de señalar la importancia de la Tomografía Axial Computerizada de Alta Resolución (TCAR) en el estudio de resección de bullas y en la cirugía de reducción de volumen. Los enfermos más idóneos para la cirugía reductora son los que tienen lesiones heterogéneas, de predominio en lóbulos superiores y signos de hiperinsuflación.¹²⁴ El porcentaje de área con enfisema grave y la relación entre la densidad de atenuación en lóbulos superiores e inferiores tiene capacidad de

predicción de la respuesta del volumen espirado forzado en el primer segundo (FEV_1) y de la máxima capacidad de ejercicio a la reducción de volumen^{125, 126}

2.4 Cambios fisiopatológicos tras la cirugía de reducción de volumen pulmonar

La CRVP elimina zonas del parénquima pulmonar claramente destruidas de tal manera que disminuyen el volumen residual (VR) y la capacidad pulmonar total (TLC) y aumenta la capacidad vital (VC) el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV_1)¹²⁷. Estos cambios en la mecánica pulmonar se explican por el aumento de las fuerzas elásticas del pulmón¹²⁸ que se oponen a la fuerza expansiva de la pared torácica, de tal manera que disminuye la tendencia a la sobredimensión, se eleva la cúpula diafragmática aumenta la zona de aposición de las costillas¹²⁹ (Figura 6), aumentan los flujos espiratorios y aumenta la conductancia espiratoria de la vía aérea al mejorar también la fuerza de tracción alrededor de la vía aérea¹³⁰

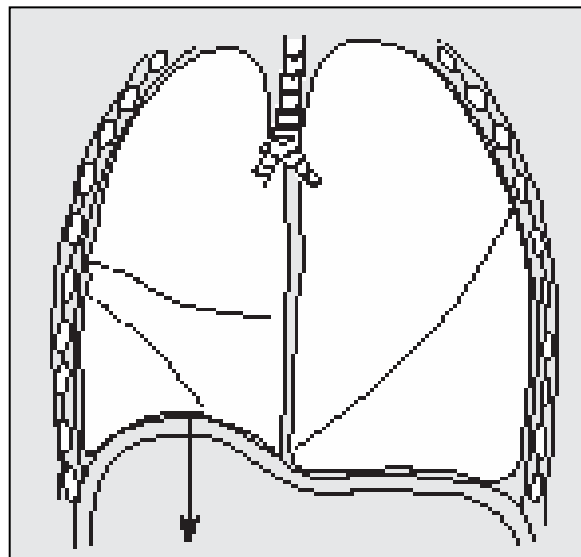


Figura 6.-

Los cambios fisiopatológicos del sistema respiratorio se traducen en una mejora de la disnea y la capacidad al ejercicio¹³¹. Al favorecer la función diafragmática y reclutar todos los músculos inspiratorios, se mejora la mecánica de la respiración tanto en reposo como en ejercicio. Esta mejoría en la capacidad de ejercicio se correlaciona con la reducción del trabajo respiratorio y el aumento de la ventilación voluntaria máxima observada tras la CRVP.

La CRVP mejora la fuerza global de los músculos inspiratorios, aumentando la presión muscular inspiratoria (PIM) y la presión transdiafragmática (Pdi)¹³². La mejoría en la función diafragmática se explica en parte porque la remodelación que experimenta la caja torácica, disminuyendo sus diámetros anteroposterior y transversal, incrementa la longitud del diafragma, aumenta la zona vertical de este músculo, la zona de aposición a las costillas y eleva la cúpula diafragmática.

Por otra parte, la CRVP no solo actúa modificando los músculos respiratorios, sino que puede originar modificaciones en los músculos periféricos también afectados en el paciente con enfisema. Al disminuir las demandas de flujo sanguíneo a los músculos respiratorios y mejorar el transporte de oxígeno, se mejora la función muscular periférica¹³³. Esto puede explicar en parte la mejoría observada en el test de la marcha en los pacientes sometidos a CRVP, a pesar de la escasa mejoría de FEV1

2.5 Resultados

El pico de mejoría funcional tras la cirugía, se observa a los 3-6 meses y se mantiene al menos un año. En varios trabajos que han valorado la evolución a los 3 años, aparentemente se ha observado una estabilización de los mismos. Estos resultados han de ser interpretados con precaución, ya que estos trabajos no cuentan con grupos controles y las muestras son pequeñas.

La supervivencia a los 3 años es del 82% frente al 64% de los pacientes que no se han intervenido, aunque no ha alcanzado la significación estadística.

La resección unilateral y bilateral han sido usada en la cirugía de reducción de volumen pulmonar, pero esta última proporciona una mejoría funcional, al menos a corto plazo (incremento del FEV1 que llega a ser del 52% frente al 28% si el procedimiento es unilateral, mayor reducción de la capacidad pulmonar total, (TLC) y del volumen residual (VR). Seis meses después de la cirugía el 78% de los pacientes manifestaron una marcada mejoría de la calidad de vida frente a un 20% de los abordados unilateralmente que reflejaron una moderada mejoría (Short Form SF-36). Circunstancia que también quedó de manifiesta en la prueba de los seis minutos marcha. ((nº 3 serie europeo). La ablación de tejido pulmonar enfisematoso con láser proporcionó una mejoría del FEV1 del 13% comparada con la realizada por resección unilateral con “stapled” que proporcionó una mejoría del 33%. La comparación directa entre el abordaje bilateral por esternotomía media y la videotoracoscopia fue estudiada por Kotloff y Stamatis poniendo de manifiesto que los resultados funcionales de ambas técnicas eran totalmente similares, es decir, no habían diferencias entre los dos grupos entre el FEV1 postoperatorio, la capacidad vital forzada (FVC), volumen residual (VR) o los 6 minutos marcha, ni eran significativas las diferencias a los 3 meses de la intervención, siendo sin embargo más baja la mortalidad hospitalaria (2,5%) en el grupo operado con videoendoscopia que la del grupo al que se le practicó una toracotomía media (13,8%).

Podemos concluir que estudios prospectivos randomizados sugieren que los resultados con resección con grapas eran superiores a los obtenidos por láser ablación y la resección bilateral era superior a la unilateral^{120,121}.

Hasta este momento las publicaciones^{134, 135,136} evaluaban la CRVP según la técnica empleada, los pacientes seleccionados y los resultados obtenidos, siendo estos desiguales y carentes de estudios más amplios.

La experiencia combinada de varios investigadores sobre los resultados de la CRVP^{115,119} en 738 pacientes demostraba un promedio de mejoría de FEV1 del 61% y un 45.7% de mejoría en los 6 minutos marcha; el 62% de pacientes dependientes de oxígeno complementario dejaban de serlo. La mortalidad operatoria en estas series tenía un rango entre el 2,5 y el 10% y la estancia hospitalaria variaba entre 10,9 y 17 días. Estos resultados favorables contrastaban con los datos del Medicare sobre 722 reclamaciones que tenían como código principal la CRVP entre Octubre de 1995 y enero de 1996¹³⁷. Así las tasas de mortalidad entre los 3 y 12 meses después de la operación eran del 14,4% y 23% respectivamente. En estos pacientes los cuidados por agudizaciones en el hospital y el uso a largo plazos de cuidados como rehabilitación y otros habían crecido si los comparamos con el período previo a la operación (304 estancia por 160 pacientes después de la operación *versus* 197 estancia por 123 pacientes antes de la intervención). El promedio de días hospitalizados había crecido después de la operación si lo comparábamos con el período previo. En resumen, los datos históricos no proporcionan evidencia sobre la eficacia y seguridad del beneficio probable de la CRV en estos pacientes.

Los resultados variables¹³⁷ (revisión del Medicare claims) acerca del riesgo de la CRV, de la duración del beneficio y una óptima selección de los criterios de los candidatos llevó al National Heart, Lung, and Blood Institute (**NHLBI**) y el Health Care Financing Administration (HCFA) a proponer un ensayo clínico multicéntrico (17 centros participaron), randomizado (3777 pacientes se evaluaron y 1218 fueron randomizados), el National Emphysema Treatment Trial¹³⁸ (NETT). El principal objetivo de este ensayo fue comparar los resultados de las tasas de supervivencia y la capacidad de ejercicio dos años después de la CRV con los resultados obtenidos después del tratamiento médico en el mismo período. Otro importante objetivo de este ensayo fue identificar los la selección de criterios para la CRV. En

este ensayo se incluyeron pacientes con los siguientes criterios: FEV1 igual o menor del 45% del predicho o igual o menor del 15% si eran pacientes de 70 años o mayores. Capacidad pulmonar total (TLC) igual o mayor del 100%, volumen residual (VR) igual o mayor del 150% del predicho. Una pCO₂ igual o menor de 60 mm Hg (Denver 55 mmHg); pO₂ igual o mayor de 45 mmHg. (Denver 30 mm Hg.) respirando aire ambiente. Distancia de 140 m o superior en 6 minutos marcha y abstinencia del hábito tabáquico en los 6 meses previos a la randomización. IMC igual o menor 31.1 kg/m² en hombres y de 32.3 kg/m² en mujeres. Dosis iguales o menores a 20 mg. de prednisona, o equivalente, diaria. El estudio de la función pulmonar fue realizada según las normas de la American Thoracic Society. Los pacientes que presentaban alguna condición médica que hiciera inviable la cirugía o su posterior seguimiento fueron excluidos del ensayo (NETT criterios de exclusión). La severidad y distribución del enfisema fue determinada por la TC de alta resolución (TACAR) del tórax, obtenida durante la inspiración máxima. Cada pulmón fue dividido en tres zonas (apical-basal) y cada zona era valorada por un radiólogo que había sido entrenado en el estudio de este protocolo. Se valoró de 0 a 4, el grado 0 indicaba ausencia de enfisema y el 4 presencia de enfisema en más del 75% de la zona pulmonar estudiada. El enfisema heterogéneo era definido como diferentes puntuaciones entre dos o tres zonas de un pulmón, de no ser así se clasificaba como enfisema homogéneo. La evaluación inicial incluía los 6 minutos marcha, test de función pulmonar, bicicleta ergométrica para determinar la capacidad máxima al ejercicio, cuestionarios de calidad de vida (Quality of Well-Being questionnaire) ecocardiograma, test de stress con dobutamina, medida de gases en sangre y gammagrafía de perfusión. Los pacientes que cumplían criterios para entrar en el ensayo cumplieron de 6 a 10 meses de rehabilitación pulmonar, consultaron con anestesistas, si fue necesario con cardiólogos, todo encaminado a determinar si el paciente era susceptible de una cirugía de reducción de volumen. En caso afirmativo el test de ejercicio, de función pulmonar, calidad de vida y 6 minutos marcha eran

repetidos. Aquellos pacientes que de forma randomizada eran asignados a tratamiento médico continuaban con la rehabilitación y el tratamiento médico. Los pacientes asignados a CRV se sometían a cirugía bilateral a través de una esternotomía media o toracoscopia videoasistida con el objetivo de reseca del 20 al 30% de cada pulmón. Después de la cirugía los pacientes continuaban la rehabilitación y el tratamiento médico. Los test de función pulmonar, de ejercicio, de calidad de vida y los 6 minutos marcha se repitieron a los 6 meses de la randomización.

Los resultados iniciales dieron lugar a una alarma, publicada en el N Eng J Med¹⁰⁹, ya que los pacientes con **FEV₁<20%**, **enfisema homogéneo** y **capacidad de difusión inferior al 20%** del predicho: **el 16% fallecen dentro de los 30 días siguientes a la cirugía.**

A los **seis meses** en este grupo de mal pronóstico:

- 33% ha mejorado la capacidad de ejercicio
- 23% no ha modificado su capacidad de ejercicio
- 8% es capaz de finalizar los test
- 35% ha fallecido

El 28% de estos pacientes había mejorado la puntuación de los test de calidad de vida.

El 72 % restante incluía los pacientes fallecidos, los que no habían modificado o habían disminuido la puntuación en los test de calidad de vida.

El grupo de terapia médica tenía un alto porcentaje de peores resultados funcionales pero menos muertes.

Estos resultados tuvieron una importancia notable en la selección de candidatos para la CRV aunque la presencia de estas características no debe ser considerada como contraindicación absoluta de esta cirugía. En el estudio NETT sí que excluyeron los pacientes con estas características del estudio final y se contraindicó la cirugía en ellos. En casos límite otros factores clínicos deben ser tomados en cuenta, incluyendo la voluntad del paciente para aceptar el riesgo, a la hora de indicar esta cirugía.

Otros factores como la edad avanzada, hipercapnia y valores bajos en los 6 minutos marcha, se asocian a una mayor mortalidad de la CRV, sin embargo en este estudio se interpretan como circunstancias que también aumentarían el riesgo de muerte en el grupo randomizado a tratamiento médico.

En **conclusión** no debe indicarse la CRV a este grupo de pacientes que se han identificado como **de alto riesgo** para la cirugía de reducción de volumen.¹⁰⁹

Los resultados finales del estudio NETT compararon los resultados de las tasas de supervivencia y la capacidad de ejercicio dos años después de la CRV con los resultados obtenidos después del tratamiento médico en el mismo período, entre enero 1998 y Julio de 2002 se randomizaron 1218 de 3777 pacientes en dos ramas, 608 fueron sometidos a cirugía y 610 a tratamiento médico, ambos grupos con las mismas características basales tras la rehabilitación.

Los objetivos principales fueron determinar la mortalidad y la tolerancia al ejercicio dos años después de la randomización. Objetivos secundarios del estudio fueron la mejoría en la prueba de 6 minutos marcha, función pulmonar, calidad de vida e índice de disnea.

Como metodología se estudió la situación basal después 6 a 10 semanas de rehabilitación pulmonar, comparándola con los resultados de la cirugía o tratamiento médico a los 6, 12 meses y después anualmente.

Como **objetivos primarios** se analizaron:

- *Tolerancia al ejercicio*: con bicicleta ergométrica con incrementos de 5 o 10 W por minutos después de tres minutos de pedaleo colocado el ergómetro a 0 W y respirando el paciente oxígeno al 30%.
- *Mortalidad*

Como **objetivos secundarios** se analizaron:

- *función pulmonar*
- *6 minutos marcha*
- *Calidad de vida* (St. George's Respiratory Questionnaire)
- *Cuestionario de disnea* (Shortness of Brath Questionnaire, the University Of California, San Diego)
-

Como posible **valor predictivo de mejoría** se estudió la distribución y cuantificación del enfisema con TCAR, clasificándolos en:

- * Predominio lóbulos superiores
- * Predominio en lóbulos inferiores
- * Difuso
- * Predominio en segmentos superiores de lóbulos inferiores

A los tres últimos los agrupa como no predominantes en lóbulos superiores.

La cuantificación de la perfusión era efectuada también por gammagrafía de ventilación/perfusión.

En mayo de 2001 ya se publica¹⁰⁹, como se ha comentado, que los pacientes con un FEV1 del 20% o menor, enfisema de distribución homogénea y una capacidad de difusión del monóxido de carbono igual o menor del 20% presentaban alto riesgo de muerte para la CRV, con una baja probabilidad de beneficio funcional. Por ello se dejan de reclutar pacientes con características y se excluyen del análisis final

Como técnica quirúrgica, los pacientes randomizados asignados a CRV se sometían a resecciones en cuña (con grapas) a través de una esternotomía media o cirugía videoasistida, con el objetivo de resecar de un 20 a un 35% de cada pulmón, escogiendo las zonas más patológicas.

Se obtuvieron los siguientes resultados: A los 90 días la mejoría global del FEV1 fue en el grupo de CRV fue de 7,9%, significativamente mayor que en el grupo de tratamiento médico (1,3%), sin apreciar diferencias según la técnica utilizada respecto a morbilidad o complicaciones.

Tras 29,2 meses de seguimiento la mortalidad en ambos grupos fue similar ($p=0.90$). La tolerancia al ejercicio, el FEV1, la calidad de vida relacionada con la salud y el grado de disnea mejoran más en el grupo de la cirugía frente al de tratamiento médico.

Globalmente la mortalidad a los 30 días fue mayor en el grupo de cirugía frente al del tratamiento médico (2.2% frente a 0.2%) al igual que a los 90 días (5,2% frente a 1.5%) e igualándose las cifras a los 8 meses de seguimiento (3.3% frente a 3.7%, $p=0.87$) siendo similares en el computo total del ensayo.

También la mejoría funcional aunque similar en ambos grupos globalmente se inclina más favorablemente al grupo de cirugía. Y ambos grupos sufren un declinar del FEV1 similar aunque como parten de situaciones diferentes se beneficia más el grupo de cirugía. El grupo

de CRV produce una gran mejoría de tolerancia al ejercicio, FEV1, calidad de vida, disnea, pero estos cambios eran variables en el total de los pacientes y los de bajo riesgo. Pero los beneficios de la CRV suponen un alto precio ya que hay un aumento de la morbimortalidad a corto plazo.

Tras excluir los pacientes de alto riesgo quedan identificados 4 subgrupos en base a las alteraciones de la TACAR y capacidad de ejercicio:

1. Pacientes con enfisema en lóbulos superiores y baja capacidad de ejercicio, tienen menos mortalidad y mayor probabilidad de mejorar la capacidad de ejercicio y los síntomas si se operaban.

2. Enfisema en otros lóbulos y alta capacidad de ejercicio máxima tras la rehabilitación, mayor mortalidad al operarse, con menores mejoras funcionales a pesar del tratamiento.

3. En pacientes con enfisema en lóbulos superiores y alta capacidad de ejercicio la CRV consigue mejorar la capacidad de ejercicio y los síntomas. Un pequeño porcentaje de los pacientes mejoraron más de 10 W la capacidad de ejercicio respecto a la basal.

4. Enfisema en otros lóbulos y baja capacidad de ejercicio solo se observó mejoría en los síntomas.

El estudio concluye que a pesar de que los resultados están sometidos a amplias variaciones individuales la CRV no ofrece globalmente un aumento de la supervivencia. Analizando las diferentes subpoblaciones, si que se obtiene un aumento de la supervivencia en pacientes con enfisema en lóbulos superiores y baja capacidad de ejercicio basal. La

mejoría funcional es máxima en pacientes con afectación de lóbulos superiores y alta capacidad de ejercicio.

2.6 Fundamentos de la técnica

La neumorreducción esta diseñada para aliviar síntomas (fundamentalmente disnea) y mejorar la calidad de vida de los pacientes con enfisema severo. Resecando áreas del pulmón no funcionantes e hiperinsufladas, se reduce el volumen pulmonar, mejorando la situación mecánica de la caja torácica y de los músculos respiratorios. También mejora la conductancia y la distensibilidad pulmonar, así como la ventilación del resto del pulmón. En concreto la mejoría funcional se produce por 4 mecanismos:

* *Retracción elástica pulmonar.*- En el trabajo original de Brantigan ya se sugería que la resección de zonas del pulmón muy afectadas por el enfisema, haría mejorar la retracción elástica del resto del pulmón al reexpandirse y ocupar el espacio dejado por el pulmón estirpado. Esta mejoría en la elasticidad pulmonar devolvería el soporte elástico a los bronquios y mejoraría el flujo espiratorio. Scirba¹¹⁰ ha comprobado una mejoría en la compliance pulmonar de 1.3 a 1.8 cmH₂O/l con la consiguiente mejora en los volúmenes pulmonares, flujos e intercambio gaseoso. También y por producirse menos atrapamiento aéreo, la Pesof. al final de la espiración será mas negativa (comprobado en el trabajo), lo que facilitará el inicio de la inspiración disminuyendo el trabajo respiratorio.

**Disbalance de ventilación/perfusión.*- Las zonas del pulmón hiperinsufladas producen un aumento de VD/DT, lo que lleva a ventilación ineficaz y aumento de CO₂. Estas zonas a su vez comprimen zonas bien perfundidas produciendo un efecto shunt y con ello hipoxia. La resección de estas zonas hiperinsufladas hace pues mejorar la relación V/Q y con ello la hipoxia y la hipercapnia.

* *Musculatura respiratoria.*- La experiencia en trasplante pulmonar ya reveló que después del trasplante la caja torácica y el diafragma se adaptan al nuevo pulmón más pequeño, adquiriendo una posición más ventajosa mecánicamente. Con la neumoresección sucede lo mismo, la caja torácica y los músculos respiratorios se adaptan al pulmón más pequeño. Con ello la caja torácica esta en una situación por debajo de su volumen de reposo elástico, con lo que ayuda a la inspiración. Los músculos inspiratorios se estiran y están en un punto mejor dentro de la relación fuerza/longitud. El diafragma, que antes estaba plano y actuaba prácticamente como espiratorio, gana en curvatura aumentando la zona de aposición y por tanto mejora su eficacia mecánica. Travaline¹³⁹ ha demostrado que mejora Pdimax y PIM, mientras que PEM queda igual, como era de esperar.

* *Hemodinámica.*- La presión pulmonar mejora por apertura de zona atelectasiadas hipoperfundidas. También se evita el taponamiento pulmonar, una situación que se produce en el enfisema terminal donde hay una presión positiva intraalveolar al final de la espiración, que se puede acentuar si es necesario ventilar al sujeto (auto-peep) aumentando la presión intratorácica y dificultando el retorno venoso con consecuencias desastrosas.

2.7 Coste efectividad de la CRVP

Para su valoración es conveniente compararlo con otros procedimientos médicos o quirúrgicos. En este estudio el coste fue superior al tratamiento médico por los gastos ocasionados por el propio procedimiento quirúrgico, las complicaciones, largas estancias hospitalarias, cuidados de enfermería y residencias y los reingresos tras los primeros meses después de ser operados.

De los pacientes evaluados como candidatos al estudio NETT sólo fueron seleccionados un 32%, aplicando estas cifras para los 2 millones de pacientes con enfisema en USA si sólo un

1% fueran considerados para este procedimiento, el coste previsto sería de 100 a 300 millones de dólares/año, excluyendo los gastos de *screening* y rehabilitación.

Dentro de los subgrupos establecidos el que presenta una predominancia del enfisema en lóbulos superiores y una capacidad de ejercicio baja, resultaría con un coste-efectividad inferior no sólo al resto de los grupos de forma individual sino a la suma de todos ellos.

En resumen, a pesar del alto coste comparado con los beneficios en los tres años de seguimiento, el procedimiento podría tener un coste efectividad aceptable si los beneficios se mantuvieran durante más tiempo¹⁴⁰

HIPOTESIS DE TRABAJO.-

Se postula que:

1.- La cirugía de reducción de volumen en pacientes con enfisema pulmonar evolucionado consigue una mejoría funcional (FEV1) y sintomática (calidad de vida y disnea), con una morbimortalidad aceptables, que hacen que pueda estar indicada en pacientes seleccionados.

2.- Las formas de presentación del enfisema permiten descubrir factores que predicen la mejoría después de la cirugía. Esos factores se podrán incluir en un futuro para ayudar a seleccionar a los pacientes.

OBJETIVOS.-

1.- Presentar los resultados globales de la cirugía de reducción de volumen en nuestro medio. Se analizarán complicaciones inmediatas de la cirugía, curvas de supervivencia, mejoría funcional (FEV1), disnea (escala de Mahler) y calidad de vida (escala de Gyatt).

2.- Estudiar los factores que, dentro de los restrictivos criterios de selección de los pacientes, predicen el éxito de esta cirugía: FEV1 basal, DLCO, grado de insuflación, grado de enfisema, grado de heterogeneidad, FEF50/FEF50 como expresión de afectación fundamentalmente espiratoria del enfisema, disnea basal, masa corporal basal y calidad de vida basal.

MATERIAL Y METODO.-

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se incluyeron pacientes procedentes de varias áreas sanitarias correspondientes a una población de 500.000 habitantes en la Ciudad de Valencia. Se intervinieron, después de firmar el consentimiento, por el mismo equipo quirúrgico en un Hospital Terciario Universitario (Servicio de Cirugía de Tórax del Hospital General Universitario de Valencia).

Los **criterios de inclusión** para esta cirugía y por tanto inclusión en el estudio fueron:

- 1) Diagnóstico de enfisema (clínico-radiológico-funcional)
- 2) Disnea de reposo o mínimos esfuerzos que interfiere significativamente su vida
- 3) $FEV_1 \leq 35\%$, $RV \geq 140\%$, $TLC \geq 120\%$ postbroncodilatador
- 4) Moderada o severa hiperinsuflación en la Rx tórax
- 5) Heterogeneidad regional en la afectación por enfisema determinada por gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión o TAC
- 6) Disponibilidad de participar en un programa de rehabilitación respiratoria preoperatoria
- 7) Haber dejado de fumar al menos por un periodo de 6 meses.

Los **criterios de exclusión** fueron:

- 1) Edad mayor de 80 años
- 2) Consumo de tabaco en los últimos 6 meses
- 3) Hipertensión pulmonar (sistólica $\geq 45\text{mmHg}$, media $\geq 35\text{mmHg}$)
- 4) Severa insuficiencia respiratoria: $\text{PaCO}_2 \geq 55\text{mmHg}$ en reposo, respirando aire ambiente, después de tratamiento y 1 mes estable

- 5) Obesidad importante ($IMC \geq 32$) o desnutrición importante ($IMC \leq 18$)
- 6) Ausencia de claras zonas mas afectadas por el enfisema
- 7) Enfermedad coronaria inestable
- 8) Otras enfermedades graves: cáncer no controlado, cirrosis severa, insuficiencia renal o cardiaca avanzadas, etc.,
- 9) Dependencia del respirador
- 10) Bronquitis crónica, bronquiectasias o asma, 10) Enfisema bulloso.

DISEÑO

Se estudiaron prospectivamente 14 pacientes incluidos sucesivamente entre el año 1996 y 2000 y seguidos a lo largo de 4 años. Cada paciente fue su propio control después de recibir tratamiento rehabilitador y farmacológico, utilizándose los datos preoperatorios como basales y comparándolos con los postoperatorios a lo largo de 4 años.

Se realizaron 2 tipos de análisis:

1.- Factores predictivos de mejoría precoz (3 meses). Se analizaron los factores que podrían predecir buenos resultados y que servirían para seleccionar mejor a los pacientes. Se interpretó que un paciente había mejorado con la cirugía si a los tres meses de la misma reunía los tres criterios siguientes:

- 1) $\Delta FEV1 \geq 15\%$
- 2) Índice transicional de disnea (escala de Mahler^{6,141}) ≥ 3 ,
- 3) Mejoría en la puntuación del cuestionario de calidad de vida para enfermedad respiratoria crónica (Guyatt y Güell^{7,102}) $\geq 1,5$.

Como posibles variables predictoras de mejoría en la cirugía de reducción de volumen se analizaron los valores basales de:

- 1) FEV₁
- 2) FEF50/FIF50%
- 3) Grado de hiperinsuflación (Slone et al⁴⁸)
- 4) Heterogeneidad (Gould et al^{9,142})
- 5) PaCO₂ y PaO₂,
- 6) Tipo de cirugía (unilateral o bilateral)
- 7) Índice de masa corporal (IMC)
- 8) Índice basal de disnea (IBD) (Mahler)
- 9) Puntuación del cuestionario de calidad de vida (PCCV) (Guyatt y Gëll) Güell).

Se utilizó la asociación de cada una de estas variables con el Δ FEV₁ y con la mejoría subjetiva (ITD y PCCV) para establecer que variables básicas podrían servir como posibles predictores de respuesta positiva a la cirugía.

2.- Estudio global de resultados a lo largo de 4 años. Los datos analizados en este caso fueron: mejoría mecánica (FEV₁), calidad de vida, disnea y pérdida de paciente, tanto por fallecimiento como por remitirlo a un programa de trasplante pulmonar.

TÉCNICA QUIRÚRGICA

Después de al menos 3 meses de tratamiento médico y rehabilitador intensivo se intervinieron a los pacientes con neumorreducción unilateral a través de toracotomía lateral o bilateral a través de esternotomía media según técnica descrita⁹. Se resecó entre el 20% y el 30% de cada pulmón y se aseguró la estanqueidad del pulmón con autosutura recubierta de goretex. La técnica aplicada fue la descrita por Cooper¹⁴³, seleccionando toracotomía con neumoplastia unilateral, bilateral en dos tiempos o bilateral por esternotomía dependiendo de la situación y volumen de las zonas diana y del estado general del paciente

- **Estudios de función pulmonar técnicas de imagen y cuestionarios de calidad de vida y disnea.**

1.- La función pulmonar, incluido volúmenes pulmonares y flujos se hizo (Master Lab, Erich Jaeger, Inc, Würzburg, Germany), de acuerdo a las normas de la American Thoracic Society¹⁴⁴. Los gases arteriales se determinaron en reposo y respirando aire ambiente (Chiron Diagnostic Corporation. Rapid 850, East Walpole, MA, USA).

2.- La disnea se cuantificó según la escala de Mahler.

Índice basal de disnea: Mide el grado de afectación funcional, la magnitud de la tarea necesaria para tener disnea y el grado de esfuerzo necesario para producir disnea.

La puntuación final del grado de disnea según esta escala se obtiene de la suma del dato obtenido en cada una de las subescalas: de 0 (disnea máxima) a 12 (no disnea en absoluto). La descripción de esta escala es la siguiente:

I.- Afectación funcional:

- * Grado 4: No afectación
- * Grado 3: Afectación ligera. Ligera disminución de las actividades diarias que parece causada por disnea
- * Grado 2: Moderada afectación. Ha tenido que cambiar el trabajo o abandonar la actividad habitual por disnea
- * Grado 1: Afectación severa. Incapaz de trabajar. ha tenido que abandonar la mayoría de sus actividades por disnea.
- * Grado 0: Afectación muy severa. Ha tenido que dejar el trabajo y la mayoría de las actividades que hacía por disnea.

II.-Magnitud de tarea:

- * Grado 4: extraordinaria. No disnea en tareas ordinarias, solo en grandes esfuerzos.
- * Grado 3: mayor. solo disnea al subir 3 pisos o andar pendientes pronunciadas hacia arriba o llevando peso
- * Grado 2: moderada. Disnea al subir menos de 3 pisos o cuestas suaves.
- * Grado 1: ligera. Disnea al andar en llano, lavarse, estar de pie.
- * Grado 0: no tarea. Disnea de reposo.

III.- Magnitud de esfuerzo:

- * Grado 4: extraordinario. Disnea solo con un esfuerzo extraordinario
- * Grado 3: mayor. Disnea con esfuerzos importantes o mantenidos.
- * Grado 2: moderada. Disnea con esfuerzos moderado y con pausas.
- * Grado 1: ligera. Disnea con esfuerzos ligeros y con frecuentes pausas.
- * Grado 0: no esfuerzo. Disnea de reposo.

Índice transicional de disnea: Mide el cambio en el grado de disnea. La puntuación final se obtiene sumando los diferentes parámetros obtenidos en cada una de las subescalas.

En concreto:

I.- Cambio en la afectación funcional

-3: deterioro severo. Antes trabajaba normal y ha tenido que parar. También ha pasado de una actividad normal a parar.

-2: deterioro moderado. Ha tenido que parar el trabajo que hacia antes o actividades que antes hacia normalmente.

-1: deterioro menor. Ha disminuido algo su trabajo y/o sus actividades por disnea.

0: no cambio.

- +1: mejoría menor
- +2: mejoría moderada
- +3: mejoría importante

II.- Cambio en la magnitud de tarea para disnea:

- 3: deterioro severo. deterioro de al menos 2 grados de disnea
- 2: deterioro moderado. deterioro de al menos 1 grado de disnea
- 1: deterioro menor. Deterioro de menos de 1 grado de disnea
- 0: no cambios.
- +1: mejoría ligera
- +2: mejoría moderada
- +3: mejoría importante

III.- Cambio en la magnitud de esfuerzo para disnea.

- 3. deterioro severo.
- 2 Deterioro moderado
- 1: deterioro ligero.
- 0: no cambio
- +1: mejoría ligera
- +2: mejoría moderada
- +3: mejoría importante.

3.- La calidad de vida. Se utilizaron los cuestionarios para enfermedad respiratoria crónica, desarrollado por Guyatt ¹⁰¹ y traducido al Castellano por Gëll ¹⁰² .

CUESTIONARIO DE LA ENFERMEDAD RESPIRATORIA CRÓNICA

Cuestionario para la primera visita

Hemos elaborado este cuestionario para saber como se ha encontrado usted durante las dos últimas semanas. Le preguntaremos si le ha faltado aire (ahogo), lo cansado que se ha sentido y cual ha sido su estado de ánimo.

1. Me gustaría que usted pensara en las actividades que ha realizado durante estas dos últimas semanas que le hayan provocado la sensación de que le faltaba el aire (ahogo). Deben ser actividades que realice a menudo y sean importantes en su vida diaria. Por favor, ¿puede decirme tantas actividades como pueda recordar que haya llevado a cabo durante estas dos ultimas semanas y que le hayan producido la sensación de falta de aire (ahogo)?

(Marque con un circulo la respuesta en la hoja de la lista. Si alguna de las que le dicen no esta en la lista, apúntela tal como lo diga el paciente.)

¿ Puede pensar en otras actividades que usted haya realizado durante las dos últimas semanas que le hayan producido sensación de falta de aire (ahogo)?

(Anote los ítems adicionales.)

2. Le voy a leer una lista de actividades que en algunas personas con problemas respiratorios provocan la sensación de que les falta el aire (ahogo). Haré una pausa después de cada una de ellas para que tenga tiempo de decirme si alguna le ha producido la sensación de falta de aire, mientras la realizaba en las dos últimas semanas. Si usted no ha realizado alguna de estas actividades en las dos ultimas semanas, simplemente diga "no". Las actividades son las siguientes:

(Lea los ítems y omita los que el paciente ha citado antes. Haga una pausa después de cada ítem para dar tiempo al paciente para que diga si a el-ella le ha faltado el aire

mientras realizaba esa actividad durante las dos últimas semanas. Marque con un círculo el número del ítem correspondiente en la hoja de respuestas.)

1. Al enfadarse o disgustarse.
2. Mientras se bañaba o se duchaba.
3. Al inclinarse hacia delante.
4. Transportando cestos, bultos, pesos.
5. Vistiéndose.
6. Comiendo.
7. Paseando.
8. Realizando las labores del hogar.
9. Andando rápido.
10. Haciendo la cama.
11. Fregando el suelo.
12. Moviendo muebles.
13. Jugando con sus hijos o nietos.
14. Mientras practicaba algún deporte.
15. Cogiendo algo de una estantería situada por encima de su cabeza.
16. Corriendo tras un autobús.
17. Yendo de compras.
18. Mientras intentaba dormirse en la cama.
19. Hablando.
20. Pasando el aspirador.
21. Andando por su casa.
21. Subiendo por una cuesta.
23. Subiendo escaleras.

24. Andando con otras personas en terreno llano.

25. Preparando las comidas.

16. Barriendo o pasando la mopa.

27. Haciendo el amor.

3a. De las actividades que usted ha escogido, ¿cual es la mas importante en su vida diaria? Se las voy a leer y, cuando termine, me gustaría que dijese cual es para usted la mas importante.

(Lea todas las actividades que el paciente espontáneamente eligió y las que marco de la lista.) ¿Cual de estas actividades es la mas importante en su vida diaria?. (Escriba la actividad en la hoja de respuesta.).

3b. De las restantes actividades, ¿cual es la mas importante en su vida diaria? Le leeré estas actividades y, cuando termine, me gustaría que usted me dijese cual es la mas importante.

(Se leen las actividades restantes).

¿Cual es la más importante en su vida diaria?

(Escriba la actividad en la hoja de respuestas).

3c. De las actividades restantes, ¿cual es la más importante en su vida diaria?

(Escriba la actividad en la hoja de respuestas.)

3d. De las actividades restantes, ¿cual es la mas importante en su vida diaria

(Escriba la actividad en la hoja de respuestas.)

3e. De las actividades restantes, ¿cual es la mas importante en su vida diaria

(Escriba la actividad en la hoja de respuestas)

(Para las siguientes preguntas, asegúrese que el paciente tenga la tarjeta adecuada delante de el antes de iniciar la pregunta.).

4. Me gustaría que me describa cuanta falta de aire (ahogo) ha tenido durante las dos últimas semanas mientras realizaba las cinco actividades que usted ha seleccionado.

4a. Por favor, indique cuanta falta de aire (ahogo) ha tenido las dos últimas semanas mientras realizaba....

(El entrevistador le dice la opción 3a.). Elija una de las opciones de la tarjeta que tiene delante (tarjeta verde).

4b. Por favor, indique cuanta falta de aire (ahogo). Ha tenido en las dos ultimas semanas mientras realizaba . . .

(El entrevistador le dice la opción 3b). Elija una de las opciones de la tarjeta que tiene delante (tarjeta verde).

4c. Par favor, indique cuanta falta de aire (ahogo) ha tenido en las dos ultimas semanas mientras realizaba . . .

(El entrevistador le dice la opción 3c.). Elija una de las opciones de la tarjeta que tiene delante (tarjeta verde).

4d. Por favor, indique cuanta falta de aire (ahogo) ha tenido en las dos ultimas semanas mientras realizaba

(El entrevistador le dice la opción 3d). Elija una de las opciones que tiene delante (tarjeta verde).

4e. Por favor, indique cuanta falta de aire (ahogo) ha tenido en las dos últimas semanas mientras realizaba.....

(El entrevistador le dice la opción 3e.) Elija una de las opciones de la tarjeta que tiene delante (tarjeta verde).

5. En general, ¿cuanto tiempo durante las dos ultimas semanas se ha sentido frustrado o ha perdido la paciencia. Por favor, indique durante cuanto tiempo se ha sentido frustrado

o ha perdido la paciencia eligiendo una de las opciones de la tarjeta que tiene delante (tarjeta azul).

6. ¿Con que frecuencia en las dos ultimas semanas ha tenido la sensación de miedo o pánico al no poder respirar bien? Por favor, indique con que frecuencia ha tenido una sensación de miedo o pánico al no poder respirar bien, eligiendo una de las opciones de la tarjeta que tiene delante (tarjeta azul).

7. ¿Que tal la fatiga? ¿Como se ha sentido de cansado durante las dos ultimas semanas? Por favor, indíqueme como se ha sentido de cansado durante las dos últimas semanas eligiendo una de las opciones que tiene delante (tarjeta amarilla).

8. ¿Cuanto tiempo durante las dos últimas semanas se ha sentido incomodo o violentado a causa de su tos o su respiración ruidosa? Por favor, indique cuanto tiempo se ha sentido incomodo o violentado por su tos o su respiración ruidosa, eligiendo una de las opciones de la tarjeta que tiene delante (tarjeta azul).

9. En las dos últimas semanas, ¿cuanto tiempo se ha sentido confiado y seguro de poder afrontar su problema respiratorio? Por favor, indíqueme durante cuanto tiempo se ha sentido usted confiado y seguro de poder afrontar su problema respiratorio, eligiendo una de las opciones de la tarjeta que tiene delante (tarjeta gris).

10. ¿Se ha encontrado con fuerza, energía o coraje estas dos ultimas semanas? Por favor, indíqueme cuanta fuerza, energía o coraje ha tenido, eligiendo una de las opciones de la tarjeta que tiene delante (tarjeta roja).

11. En general, ¿cuanto tiempo se ha sentido angustiado, preocupado o deprimido en las dos ultimas semanas? Por favor, indíqueme cuanto tiempo se ha sentido angustiado, preocupado o deprimido durante las dos ultimas semanas, eligiendo una de las opciones de la tarjeta que tiene delante (tarjeta azul).

12. Con que frecuencia en las dos ultimas semanas ha sentido que controlaba totalmente su problema respiratorio?. Por favor, indíqueme con que frecuencia ha sentido que controlaba totalmente su problema respiratorio, eligiendo una de las opciones de la tarjeta que tiene delante (tarjeta gris).
13. ¿Cuanto tiempo durante las dos ultimas semanas se ha sentido relajado y sin tensiones? Por favor, indíqueme cuanto tiempo se ha sentido relajado y sin tensiones, eligiendo una de las opciones de la tarjeta que tiene delante (tarjeta gris).
14. ¿Cuanto tiempo en las dos ultimas semanas se ha sentido con poca fuerza? Por favor, indíqueme cuanto tiempo se ha sentido en las dos ultimas semanas con poca fuerza, eligiendo una de las opciones de la tarjeta que tiene delante (tarjeta azul).
15. En general cuanto tiempo en estas dos ultimas semanas se ha sentido desanimado y son la moral baja? Por favor, indíqueme cuanto tiempo durante las dos ultimas semanas se ha sentido desanimado o con la moral baja. eligiendo una de las opciones de la tarjeta que tiene delante (tarjeta azul).
16. ¿Con que frecuencia en las dos ultimas semanas se ha sentido cansado o sin ganas de hacer nada. Por favor, indíqueme con que frecuencia se ha sentido cansado o sin ganas de hacer nada, eligiendo una de las opciones de la tarjeta que tiene delante (tarjeta azul).
17. ¿Se ha sentido satisfecho, feliz a contento de su vida en las dos ultimas semanas? Por favor indíqueme como se ha sentido de feliz, contento o satisfecho de su vida, eligiendo una de las opciones de la tarjeta que tiene delante (tarjeta blanca).
18. ¿Con que frecuencia en las dos ultimas semanas se ha sentido asustado o angustiado al tener dificultades para poder respirar? Por favor, indíqueme con que frecuencia se ha sentido asustado o angustiado al tener dificultades para poder respirar durante las dos ultimas semanas, eligiendo una de las opciones de la tarjeta que tiene delante (tarjeta azul)

19. En general, ¿con que frecuencia en las dos últimas semanas se ha sentido usted inquieto, tenso o nervioso?. Por favor indíqueme con que frecuencia se ha sentido inquieto, tenso o nervioso eligiendo una de las opciones de la tarjeta que tiene delante (tarjeta azul).

Muchas gracias por su colaboración.

Hoja de respuestas del cuestionario: primera visita

Nombre paciente:

Fecha cuestionario:

1. Al enfadarse o disgustarse.
2. Mientras se bañaba o se duchaba.
3. Al inclinarse hacia delante.
4. Transportando cestos, bultos, pesos.
5. Vistiéndose.
6. Comiendo
7. Paseando.
8. Realizando las labores del hogar.
9. Andando deprisa.
10. Haciendo la cama.
11. Fregando el suelo.
12. Moviendo muebles.
13. Jugando con sus hijos o nietos.
14. Mientras practicaba algún deporte.
15. Cogiendo algo de una estantería situada por encima de su cabeza.
16. Corriendo tras un autobús.

17. Yendo de compras.
18. Mientras intentaba dormirse en la cama
19. Hablando
20. Pasando el aspirador.
21. Andando por su casa.
22. Subiendo por una cuesta.
23. Subiendo escaleras.
24. Andando con otras personas en terreno llano.
25. Preparando las comidas.
26. Barriendo o pasando la mopa.
27. Haciendo el amor.

Otras actividades

Actividad 3a)

Actividad 3b)

Actividad 3c)

Actividad 3d)

Actividad 3e)

Cuestionario de seguimiento

Usted completó previamente un cuestionario diciéndonos cómo se encontraba y como su problema respiratorio estaba afectando a su vida. Hemos elaborado un cuestionario para realizar el seguimiento y saber como se ha ido encontrando desde su ultima visita, el día 00 (dígame el tiempo transcurrido desde la ultima visita). Cuando responda a las preguntas esta vez yo le diré la respuesta que usted me dio la última vez. Me gustaría que respondiera hoy teniendo en mente lo que usted me dijo la última vez. Por ejemplo

vamos a suponer que la última vez le pregunte cuanta falta de aire (ahogo) le producía sacudir una alfombra (muestre al paciente la tarjeta), usted respondió 4. Moderada falta de aire (ahogo); si usted esta hoy exactamente igual contestará también 4. Moderada falta de aire (ahogo). Si tiene mas falta de aire, escogería 1, 2 o 3 y si tiene menos falta de aire escogería 5, 6 o 7.

(Para las preguntas 4a a 4e muestre las actividades 3a a 3e de la hoja de respuestas realizada en el primer cuestionario

4. Ahora me gustaría que usted describa cuanta falta de aire (ahogo) ha experimentado en las dos últimas semanas mientras realizaba cada una de las cinco actividades que usted escogió.

4a. Por favor, indíqueme Cuanta falta de aire (ahogo) ha tenido durante las dos últimas semanas mientras realizaba (entrevistador, diga la actividad anotada en 3a), escogiendo una de las opciones de la tarjeta que tiene delante, teniendo en cuenta que la ultima vez que usted respondió el cuestionario escogió (entrevistador, dígle la respuesta escogida por el paciente la última vez que se le realizó esta pregunta (tarjeta verde).

4b. Por favor, indique cuanta falta de aire (ahogo) ha tenido durante las dos ultimas semanas mientras realizaba (entrevistador, diga la actividad anotada en 3b), escogiendo una de las opciones de la tarjeta que tiene delante, teniendo en cuenta que la ultima vez que usted respondió el cuestionario escogió (entrevistador, dígle la respuesta escogida por el paciente la ultima vez que se le realizó esta pregunta) (tarjeta verde).

4c. Por favor, indíqueme cuanta falta de aire (ahogo) ha tenido durante las dos últimas semanas mientras realizaba (entrevistador, diga la actividad anotada en 3c), escogiendo una de las opciones de la tarjeta que tiene delante, teniendo en cuenta que la ultima vez que usted respondió el cuestionario escogió (entrevistador, dígle la respuesta escogida por el paciente la ultima vez que se le realizo esta pregunta) (tarjeta verde).

4d. Por favor, indíqueme cuanta falta de aire (ahogo) ha tenido durante las dos últimas semanas mientras realizaba (entrevistador, diga la actividad anotada en 3d) , escogiendo una de las opciones de la tarjeta que tiene delante, teniendo en cuenta que la ultima vez que usted respondió el cuestionario escogió (entrevistador, dígle la respuesta escogida por el paciente la ultima vez que se le realizo esta pregunta) (tarjeta verde).

4e. Por favor, indíqueme cuanta falta de aire (ahogo) ha tenido durante las dos últimas semanas mientras realizaba (entrevistador, diga la actividad anotada en 3e), escogiendo una de las opciones de la tarjeta que tiene delante, teniendo en cuenta que la última vez que usted respondió el cuestionario escogió (entrevistador, dígle la respuesta escogida por el paciente la ultima vez que se le realizo esta pregunta) (tarjeta verde).

5. En general, ¿cuanto tiempo durante las dos últimas semanas se ha sentido frustrado o ha perdido la paciencia? Por favor, indique durante cuanto tiempo se ha sentido frustrado o ha perdido la paciencia, eligiendo una de las opciones de la tarjeta que tiene delante teniendo en cuenta que la última vez que usted respondió el cuestionario escogió (entrevistador, dígle la respuesta escogida por el paciente la última vez que se le realizó esta pregunta) (tarjeta azul).

6. ¿Con que frecuencia en las dos últimas semanas ha tenido la sensación de miedo o pánico al no poder respirar bien?. Por favor, indique con que frecuencia ha tenido una sensación de miedo o pánico al no poder respirar bien, eligiendo una de las opciones de la tarjeta que tiene delante, teniendo en cuenta que la última vez que usted respondió el cuestionario escogió (entrevistador, dígle la respuesta escogida por el paciente la ultima vez que se le realizó esta pregunta (tarjeta azul).

7. ¿Que tal la fatiga? ¿Como se ha sentido de cansado? durante las dos últimas semanas? Por favor, indíqueme como se ha sentido de cansado durante las dos últimas semanas, eligiendo una de las opciones de la tarjeta que tiene delante, teniendo en cuenta que la

última vez que usted respondió el cuestionario escogió (entrevistador, dígame la respuesta escogida por el paciente la última vez que se le realizó esta pregunta) (tarjeta amarilla).

8. ¿Con que frecuencia durante las dos últimas semanas se ha sentido incómodo o violentado a causa de su tos o de su respiración ruidosa? Por favor, indique cuanto tiempo se ha sentido incomodo o violentado por su tos o su respiración ruidosa, eligiendo una de las opciones de la tarjeta que tiene delante, teniendo en cuenta que la última vez que usted respondió el cuestionario escogió (entrevistador, dígame la respuesta escogida por el paciente la ultima vez que se le realizó esta pregunta) (tarjeta azul).

9. En las dos últimas semanas, ¿cuanto tiempo se ha sentido confiado y seguro de poder afrontar su problema respiratorio? Por favor, indíqueme durante cuanto tiempo se ha sentido usted confiado y seguro de poder hacer frente a su problema respiratorio, eligiendo una de las opciones de la tarjeta que tiene delante, teniendo en cuenta que la ultima vez que usted respondió el cuestionario escogió (entrevistador, dígame la respuesta escogida por el paciente la ultima vez que se le realizó esta pregunta) (tarjeta gris).

10. ¿Se ha encontrado con fuerza, energía o coraje estas dos últimas semanas? Por favor. Indique cuanta fuerza, energía o coraje ha tenido, eligiendo una de las opciones de la tarjeta que tiene delante, teniendo en cuenta que la última vez que usted respondió el cuestionario escogió (entrevistador, dígame la respuesta escogida por el paciente la ultima vez que se le realizó esta pregunta) (tarjeta roja).

11. En general ¿cuanto tiempo se ha sentido angustiado o preocupado o deprimido en las dos últimas semanas?. Por favor, indíqueme cuanto tiempo se ha sentido angustiado preocupado o deprimido durante las dos últimas semanas eligiendo una de las opciones de la tarjeta que tiene delante, teniendo en cuenta que la última vez que usted respondió el cuestionario escogió (entrevistador, dígame la respuesta escogida por el paciente la ultima vez que se le realizó esta pregunta) (tarjeta azul).

12. ¿Con que frecuencia en las dos ultimas semanas ha sentido que controlaba totalmente su problema respiratorio. Por favor, indíqueme con que frecuencia ha sentido que controlaba totalmente su problema respiratorio, eligiendo una de las opciones de la tarjeta que tiene delante, teniendo en cuenta que la última vez que usted respondió el cuestionario escogió (entrevistador, dígame la respuesta escogida por el paciente la ultima vez que se le realizó esta pregunta) (tarjeta gris).

13. ¿Cuanto tiempo durante las dos últimas semanas se ha sentido relajado y libre de tensión? Por favor, indíqueme cuanto tiempo se ha sentido relajado y sin tensión, eligiendo una de las opciones de la tarjeta que tiene delante, teniendo en cuenta que la última vez que usted respondió el cuestionario escogió (entrevistador, dígame la respuesta escogida por el paciente la última vez que se le realizó esta pregunta) (tarjeta gris).

14.¿Cuántas veces en las dos últimas semanas se ha sentido con poca fuerza o energía?, Por favor, indíqueme cuantas veces en las dos últimas semanas se ha sentido con poca fuerza o energía, eligiendo una de las opciones de la tarjeta que tiene delante, teniendo en cuenta que la última vez que usted respondió el cuestionario escogió (entrevistador, dígame la respuesta escogida por el paciente la última vez que se le realizó esta pregunta) (tarjeta azul).

15. En general, ¿con que frecuencia en estas dos últimas semanas se ha sentido desanimado y con la moral baja? Por favor, indíqueme con que frecuencia durante las dos últimas semanas se ha sentido desanimado o con la moral baja, eligiendo una de las opciones de la tarjeta que tiene delante, teniendo en cuenta que la última vez que usted respondió el cuestionario escogió (entrevistador, dígame la respuesta escogida por el paciente la última vez que se le realizó esta pregunta) (tarjeta azul).

16. ¿Con que frecuencia en las dos ultimas semanas se ha sentido cansado o sin ganas de hacer nada? Por favor, indíqueme con que frecuencia se ha sentido cansado o sin ganas

de hacer nada, eligiendo una de las opciones de la tarjeta que tiene delante, teniendo en cuenta que la última vez que usted respondió el cuestionario escogió (entrevistador, dígame la respuesta escogida por el paciente la última vez que se le realizó esta pregunta) (tarjeta azul).

17. ¿Se ha sentido satisfecho, feliz o contento de su vida en las dos últimas semanas? Por favor, indíqueme como se ha sentido de feliz, contento o satisfecho de su vida, eligiendo una de las opciones de la tarjeta que tiene delante, teniendo en cuenta que la última vez que usted respondió el cuestionario escogió (entrevistador, diga la respuesta escogida por el paciente la última vez que se le realizó esta pregunta)(tarjeta blanca).

18. ¿Con que frecuencia en las dos últimas semanas se ha sentido asustado o angustiado al tener dificultades para poder respirar? Por favor, indíqueme con que frecuencia se ha sentido angustiado o asustado al tener dificultades para poder respirar durante las dos últimas semanas, eligiendo una de las opciones de la tarjeta que tiene delante, teniendo en cuenta que la última vez que usted respondió el cuestionario escogió (entrevistador, dígame la respuesta escogida por el paciente la última vez que se le realizó esta pregunta)(tarjeta azul).

19. En general, ¿con que frecuencia en las dos últimas semanas se ha sentido usted inquieto, tenso o nervioso? Por favor, indíqueme con que frecuencia se ha sentido inquieto tenso o nervioso, eligiendo una de las opciones de la tarjeta que tiene delante, teniendo en cuenta que la última vez que usted respondió el cuestionario escogió (entrevistador, dígame la respuesta escogida por el paciente la última vez que se le realizó esta pregunta)(tarjeta azul).

Muchas gracias por su colaboración.

Respuesta de las tarjetas (verde, gris, azul, roja, amarilla y blanca)

1. **Muchísima falta de aire (ahogo)**
2. **Mucha falta de aire (ahogo)**
3. **Bastante falta de aire (ahogo)**
4. **Moderada falta de aire (ahogo)**
5. **Poca falta de aire (ahogo)**
6. **Muy poca falta de aire (ahogo)**
7. **No le ha faltado el aire (ahogo)**

1. **Nunca**
2. **Poco tiempo**
3. **Algún tiempo**
4. **Bastante tiempo**
5. **Mucho tiempo**
6. **La mayor parte del tiempo**
7. **Todo el tiempo**

1. **Todo el tiempo**
2. **La mayor parte del tiempo**
3. **Bastante tiempo**
4. **Algún tiempo**
5. **Poco tiempo**
6. **Muy poco tiempo**
7. **Nunca**

1. **Sin fuerza, energía o coraje**
2. **Con muy poca fuerza, energía o coraje**
3. **Algo de fuerza, energía o coraje.**
4. **Con fuerza, energía o coraje moderado**
5. **Bastante fuerza, energía o coraje**
6. **Mucha fuerza, energía o coraje**
7. **Lleno de fuerza, energía o coraje**

1. **Extremadamente cansado**
2. **Muy cansado**
3. **Bastante cansado**
4. **Moderadamente cansado**
5. **Poco cansado**
6. **Muy poco cansado**
7. **Nada cansado**

1. **Muy insatisfecho, casi siempre infeliz**
2. **Generalmente insatisfecho o infeliz**
3. **Algo insatisfecho o infeliz**
4. **En general satisfecho y feliz**
5. **Feliz la mayor parte del tiempo**
6. **Muy feliz la mayor parte del tiempo**
7. **Extraordinariamente feliz, no podía estar mas contento y satisfecho**

4.- Como **técnicas de imagen** para valoración morfológica del enfisema se estudio la radiografía simple de tórax y la tomografía axial computerizada.

La radiografía posteroanterior y lateral de tórax se realizaron durante la inspiración y espiración y una TAC torácica con técnica de alta resolución para el análisis del parénquima pulmonar. En la radiografía se valoró la hiperinsuflación y la atenuación de los vasos como criterios diagnósticos, además de aportar información sobre la configuración del tórax, la distribución general del enfisema y el grado de afectación de la excursión diafragmática y de la pared torácica.

La severidad y heterogeneidad del enfisema fueron valoradas siempre por el mismo radiólogo, partiendo del análisis cualitativo de las imágenes de alta resolución del parénquima pulmonar. En concreto los parámetros utilizados en la valoración morfológica del enfisema fueron:

A.- RX tórax estándar (en inspiración y espiración) con cuantificación de la hiperinsuflación ⁴⁸:

0.- Normal

1.- Ligera:

*Ligera pérdida de la curvatura diafragmática

*Ligero desplazamiento del diafragma

2.- Moderada

*Discreta distensión de la caja torácica

*Significativa pérdida de la curvatura diafragmática

*Desplazamiento de 2-3 cm hacia abajo del diafragma

3.- Marcada:

*Significativa distensión de la caja torácica

*Aplanamiento diafragmático en la lateral del tórax

*Desplazamiento caudal del diafragma de más de 3 cm

4.- Severa

*Distensión completa de la caja torácica

*Inversión del diafragma en la L de tórax

*Inserciones del diafragma visible en la PA de tórax

B.- TAC de alta resolución con cuantificación de enfisema¹⁴². Se hizo midiendo la distribución de las densidades radiológica de los diferentes pixels de dos cortes a 6 y 10 cm. del manubrio esternal. Esta medición se hizo con cortes a CPT.

También se midió la severidad de la afectación regional (zona diana):

0. - Pulmón normal
1. - Ligeramente: más pulmón que espacio aéreo (<25%)
3. - Moderada: casi igual espacio aéreo y pulmón (25-50%)
4. - Marcada: más espacio aéreo que pulmón (>50%)
5. - Severa: completa sustitución del pulmón por bullas. No existe pulmón normal.

En base a la Rx tórax y al TAC se midió la heterogeneidad de la afectación:

0. - Completamente homogéneo
1. - Ligeramente heterogéneo: menos de 1 grado de diferencia entre la zona mas y menos enfisematosa.
2. - Moderadamente heterogéneo: diferencias entre 1 y 2 grados.
3. - Marcadamente: diferencias entre 2 y 3 grados.
4. - Extremadamente heterogéneo: Diferencias de severidad de mas de 3 grados.

TRATAMIENTO PRE Y POSTOPERATORIO

Todos los pacientes siguieron durante al menos 3 meses previos a la cirugía y después de ella el siguiente tratamiento:

1.- Dejar de fumar

2.- Broncodilatadores: betadrenérgicos, teofilina y anticolinérgicos.

3.- Esteroides. Se procurará reducir los esteroides orales en lo posible. En los que haya demostrado su eficacia se pasará a esteroides en aerosol.

4.- Antibióticos: siempre que sean necesarios y generosamente.

5.- Rehabilitación comprende:

*Reeducación respiratoria: respiración con los labios fruncidos, respiración abdominal, disminuir la frecuencia respiratoria, etc. Dirigida sobretodo para el control de la crisis.

*Entrenamiento muscular general. Fundamentalmente reacondicionamiento general por medio de la marcha. Se indicará que anden al menos 30 minutos al día 5 días/semana. Previamente se calculará el ritmo cercano al umbral anaerobio y que no desaturen.

*Ejercicio de brazos. Levantar los brazos en series de 10 veces, 3 series dos veces al día.

*Ejercicios de estiramiento y relajación

*Entrenamiento muscular respiratorio. Medidas de reexpansión pulmonar: Fundamentalmente la espirografía incentiva.

6.- Fisioterapia respiratoria.

*A todos los pacientes se les enseñarán técnicas para mejorar el aclaración bronquial, es decir mejorar la eficacia de la tos.

*Sólo se hará “clapping” y drenajes en los que expectoren más de 30

ml/día.

7.- Tratamiento nutricional. Se debe de corregir tanto el sobrepeso como la desnutrición y tratar de alcanzar el peso ideal, Todo ello con medidas dietéticas estándar (evitar suplementos) nutricios especiales en lo posible, aunque procurando evitar la dietas muy ricas en carbohidratos por la excesiva producción de CO₂ que conllevan.

SEGUIMIENTO

Todos los pacientes se siguieron durante al menos 4 años o hasta su fallecimiento o su inclusión en lista de espera de trasplante.

ANALISIS ESTADISTICO

El análisis estadístico del estudio de los valores predictivos de mejoría se realizó con el SPSS para windows v. 10.0. Se presentan los datos basales completos para cada una de las variables estudiadas. En el análisis descriptivo se utilizó la mediana, cuartil y valores extremos para las variables cuantitativas y proporciones en las cualitativas. Se utilizó el Test de Whitney y el de Wilcoxon para valores independientes o pareados respectivamente. La comparación entre variables cualitativas se analizó mediante la Chi cuadrado y prueba exacta de Fisher. La existencia de asociación entre las distintas variables se analizó mediante el coeficiente rho de correlación de Spearman.

El estudio global de resultados a los largo de 4 años fue meramente descriptivo dado el tamaño de la muestra.

RESULTADOS.-

A.- Descripción global de la serie. Resultados globales y estudio de supervivencia.

Desde el año 1996 hasta el año 2000 se intervinieron 14 pacientes. Esto supone el 24% de las solicitudes de neumorreducción. Todos habían sido fumadores y se encontraban incapacitados para cualquier actividad por la disnea. Los motivos más frecuentes de rechazo fueron: presencia de otras patologías obstructivas (EPOC fundamentalmente tipo bronquitis crónica, bronquiectasias o reversibilidad en el grado de obstrucción > al 12% con betadrenérgicos): 31%, paquipleuritis: 20%, insuficiente hiperinsuflación o heterogeneidad: 12%, y escasa afectación funcional: 13%. Todos los pacientes que finalmente se intervinieron se sometieron a tratamiento rehabilitador y farmacológico durante al menos 3 meses antes de la cirugía sin apreciar cambios significativos en el FEV1, grado de disnea o calidad de vida. Todos presentaban un marcado enfisema puesto de manifiesto inicialmente por la Rx de tórax estándar y confirmado por la TAC de alta resolución y la gammagrafía de ventilación/perfusión. La heterogeneidad del enfisema era marcada con predominio de las zonas diana en los lóbulos superiores, a excepción de un paciente con déficit de alfa-1-antripsina. Funcionalmente todos presentaban una severa obstrucción al flujo aéreo, el FEV1 preoperatorio fue de $0,7 \pm 0,2$ (media \pm DS) y un $24\% \pm 11\%$ del valor teórico, con atrapamiento aéreo e hiperinsuflación y recambio del gas alveolar alterado.

Describimos detalladamente los tres primeros pacientes intervenidos en nuestra serie de neumorreducción:

Casos clínicos:

Caso 1. Paciente de 76 años con antecedentes de enfisema pulmonar controlado en otro Hospital y que a pesar del tratamiento médico exhaustivo tenía basalmente disnea a mínimos esfuerzos con repetidos ingresos hospitalarios (no disponemos de exploración funcional respiratoria previa). En el alta del último ingreso, respirando aire ambiente tenía una

gasometría de PaO₂ 51 mmHg, PaCO₂ 55 mmHg , pH 7.38. Ingresa por reagudización de la disnea que se hace de reposo debido a haberse complicado con un neumotórax. Se interviene a los 10 días del ingreso, practicándose resección pulmonar con autosutura cubierta de goretex de la región apical del L.S.D. y parte del medio, consiguiéndose posteriormente la reexpansión pulmonar. La zona resecada estaba mas insuflada que el resto del pulmón y con algunas bullas de menos de 3 cm. Se practicó pleurodesis química con talco solo en el tercio superior del hemitórax y se colocaron dos drenajes con aspiración a -5 cmH₂O. Se consiguió extubar al paciente en quirófano, siguiendo una evolución favorable. Los drenajes se retiraron a los 7 días, consiguiéndose una reexpansión pulmonar completa. Se dio de alta a los 10 días de la intervención y a los 2 meses el paciente ha mejorado clínicamente (índice transicional de disnea +2) y funcionalmente (gasometría arterial respirando aire ambiente: PaO₂ 63 mmHg , PaCO₂ 44 mmHg, pH 7.39). La espirometría actual, que no la podemos comparar ya que no tenemos preoperatoria, es de FEV₁ 1.030 ml (43%), FVC 2.230 ml (72%), DLCO 3.38 ml/min/mmHg (42%), RV 2.321 ml (117%), TLC 4.725 ml. (107%).

Caso 2. Paciente de 72 años con enfisema pulmonar controlado en nuestra consulta los últimos 7 años. Basalmente y después de tratamiento broncodilatador tenía disnea a mínimos esfuerzos que interfería gravemente en su vida. Rx tórax severos signos de hiperinsuflación . Gamagrafía pulmonar: afectación de la ventilación y perfusión irregular, aunque mayor en ambos lóbulos superiores, sobretodo el derecho (2% de todo el pulmón). Exploración funcional respiratoria: FEV₁ 819 ml (31%), FVC 1650 ml (47%), TLC 6.600 ml (157%), RV 4.510 ml (152%), PIM 37 cmH₂O, PEM 73 cmH₂O. Desde hacía un año se había detectado un nódulo de 3 cm de diámetro en LSD, que dada la situación funcional se había desestimado resecarlo. Sin embargo y con la idea de además de extirpar el nódulo practicar una neumorreducción, se intervino resecando todo el lóbulo. El paciente evolucionó bien,

pudiéndose extubar en quirófano, 1 día en UCI, 2 días con drenajes y a los 7 días se dió de alta del Hospital. El nódulo fue un adenocarcinoma que infiltraba la pared torácica y el resto del lóbulo estaba constituido por pulmón enfisematoso con algunas bullas menores de 2 cm. de diámetro. El paciente mejoro clínica y funcionalmente a los 2 meses de la cirugía, pero falleció a los 22 meses por la diseminación tumoral.

Caso 3. Paciente de 66 años, controlado en nuestra consulta por enfisema pulmonar desde hace 8 años. A pesar de no fumar, tratamiento broncodilatador, esteroides inhalados y fisioterapia, en este tiempo el FEV₁ se había deteriorado pasando de 1200 ml a 450 ml en el último control, estando desde hacía 6 meses con disnea prácticamente de reposo y una gasometría arterial de PaO₂ 51mmHg, PaCO₂ 46 mmHg, pH 7.39. No se incluyó en el programa de trasplante pulmonar hace 2 años por lo evolucionado de la situación y la edad. La gammagrafía pulmonar mostraba una afectación irregular y difusa de ventilación y de perfusión, estando más afectados los L.S. Se intervino practicándose resección de 2/3 del LSD y 1/2 del LM con autosutura de goretex y posterior pleurodesis con talco del tercio superior del hemitórax. Se pudo extubar en quirófano, estuvo 2 días en UCI y requirió drenajes torácicos con -5 cmH₂O de aspiración durante 12 días, consiguiéndose la reexpansión pulmonar completa. A los 2 meses de la intervención el paciente ha mejorado el grado de disnea (índice transicional de disnea + 3), la gasometría arterial: PaO₂ 63 mmHg, PaCO₂ 39 mmHg, pH 7.41, y la exploración funcional respiratoria: FEV₁ 735 ml (63% de incremento).

Técnica Quirúrgica.-

Se practicó neumorreducción de un solo pulmón por toracotomía lateral en 11 pacientes y de los dos pulmones a través de mediastinotomía (esternotomía) a 3 pacientes. Excepto en un paciente con déficit de alfa-1-antripsina, en el resto las zonas diana estaban en

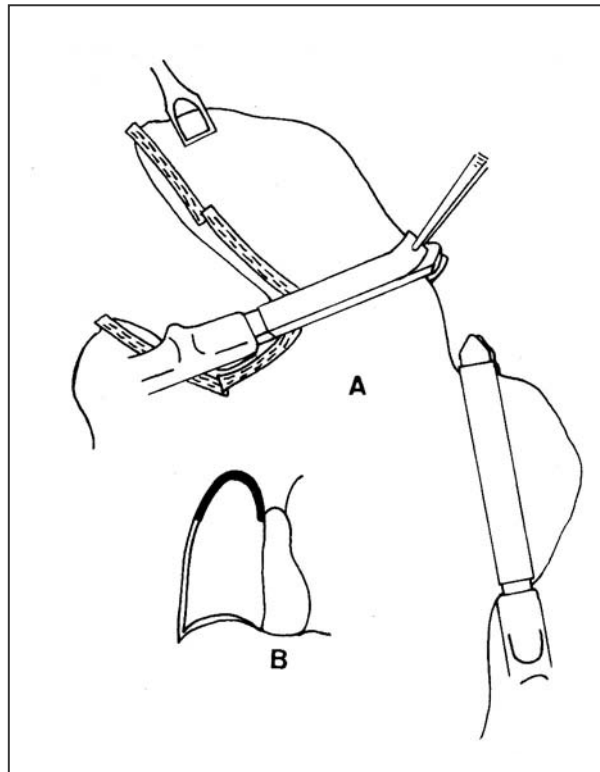
los lóbulos superiores. Se pudo seguir a todos los pacientes hasta el fallecimiento, remitirlos a trasplante pulmonar o siguen actualmente control en la consulta.

Las técnicas que hemos empleado son: 1) esternotomía media con neumorreducción bilateral en un mismo acto quirúrgico. Probablemente reservada a Centros con equipos muy preparados y con amplia experiencia. 2) la neumorreducción por toracotomía unilateral, que parece la más adecuada para equipos que empiezan con la técnica. Esta técnica nos permite realizar autosutura recubierta con goretex, que minimiza las fugas, poder extubar al paciente en quirófano evitando así la sobrepresión en pulmón que implica la ventilación mecánica, la colocación de un catéter epidural con anestésico local, que controla el dolor postoperatorio sin necesidad de mórnicos y aplicar a los drenajes torácicos una presión negativa mínima (Figura 7)

El tiempo de ingreso en UCI (2 días) y hospitalario postcirugía ha sido reducido (12.7 días), con una persistencia de fugas corta (7 días). Presentan dos peculiaridades a resaltar: Por un parte la aplicación de pleurodesis química parcial con talco en el tercio superior del hemitórax y la posterior aplicación sistemática de una pequeña aspiración en los drenajes. Con ellos pensamos que se facilita la resolución de las fugas y que no se afecta significativamente la mecánica pulmonar. Por otra parte tiene mucho interés en el paciente (caso 2), al que se le intervino de una neoplasia pulmonar practicándose una lobectomía superior derecha, a pesar de que el FEV₁ preoperatorio era de 819 ml (dado que tenía solo un 2% de la ventilación y perfusión de todo el pulmón, el FEV₁ predicho postoperatorio debería de ser de 802 ml). Sin embargo no solo se pudo extubar en quirófano y se dio de alta a los 10 días, sino que el FEV₁ a los 2 meses de la lobectomía ha mejorado en un 29% (ha pasado a 1050 ml). Este hecho es importante a la hora de la valoración funcional preoperatoria en la cirugía de resección, ya que si se trata de pacientes con enfisema y se va a resear parénquima

hiperinsuflado y poco funcional, el FEV₁ predicho postoperatorio habría que incrementarlo en aproximadamente un 30%.

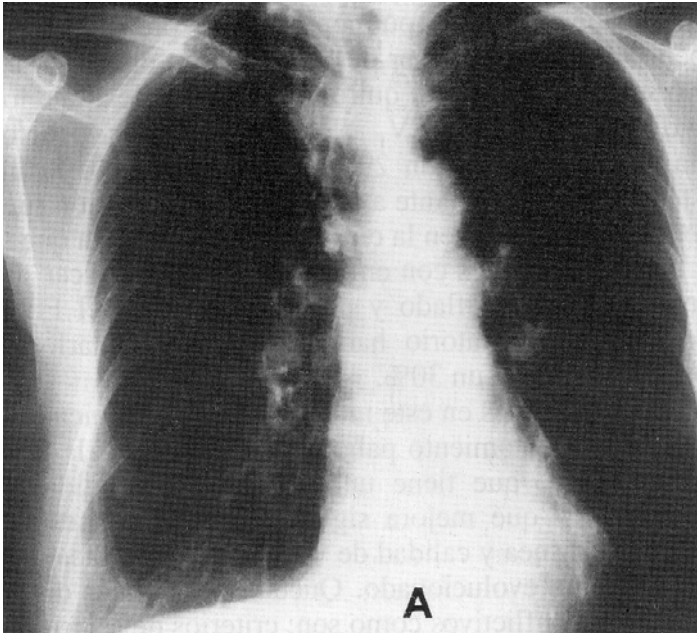
Figura 7.-



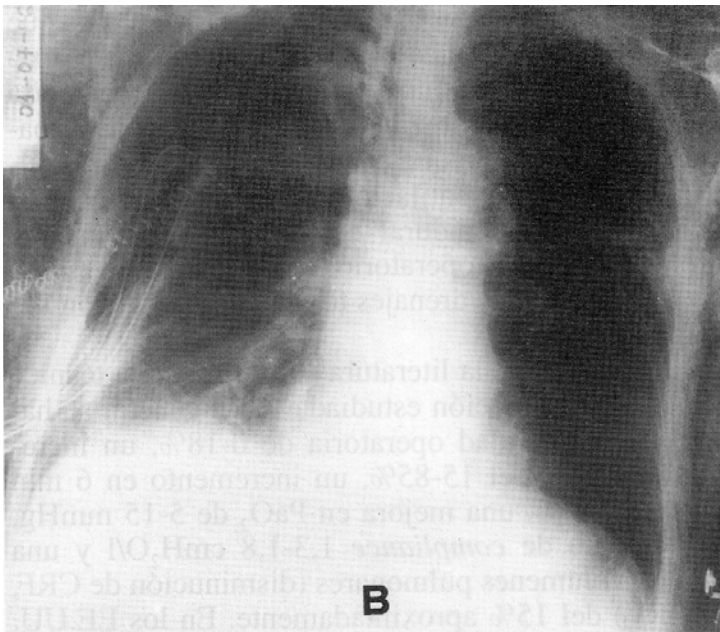
A.- Resecciones pulmonares con autosutura cubierta de goretex en la región apical LSD y parte del medio. B.- Zona de pleurodesis en el tercio superior del hemitórax.

Figura 8.-

A.- Rx de tórax de uno de los pacientes antes de la neumorreducción. Obsérvese la severa hiperinsuflación pulmonar.



B.- Rx de tórax del mismo paciente después de la neumorreducción. Obsérvese la disminución de la hiperinsuflación y en especial el cambio en la disposición del diafragma.



En la tabla 1 se expresan los valores de edad, tipo de afectación del enfisema y basales (antes de cirugía) funcionales (FEV1, gases arteriales, disnea, calidad de vida) y tipo de cirugía de todos los pacientes siguiendo un orden según la fecha de la intervención. Destaca la severa afectación funcional de los pacientes: FEV1 preoperatorio $624 \text{ ml} \pm 0.2$ (media \pm DS), $22.8 \% \pm 11$ del valor teórico. Se incluyeron 5 pacientes con FEV1 $< 20\%$ que pertenecerían al grupo de alto riesgo del NETT¹⁰⁹. También es destacable que las 3 neumorreducciones bilaterales se hacen fundamentalmente al final de periodo de estudio

De los 14 pacientes, 9 mejoraron mecánicamente a los 3 meses (incremento del FEV1 $> 15\%$) de la cirugía y en 5 pacientes el FEV1 mejoró menos del 15%, empeoró o fallecieron en el postoperatorio (antes de los 3 meses después de la cirugía)

En las tablas 2 y 3 se expresan las variaciones mecánicas (FEV1), de disnea y calidad de vida en los dos grupos de pacientes. A destacar la gran variabilidad en los parámetros, desde mejoras del FEV1 del 259% a empeoramientos, de incrementos de + 6 en el índice transicional de disnea (ITD) a empeoramientos de -2 y finalmente mejoras de +2.01 en la calidad de vida (CV) a empeoramiento de - 1.53 o muerte. Esto expresa lo poco predecible que han sido los resultados de la cirugía en nuestra serie.

En el grupo de los 5 pacientes que no mejoraron con la cirugía los parámetros basales mostraron unos grados más severos de afectación en la puntuación del cuestionario de calidad de vida (≤ 5.1) y de índice basal de disnea (≤ 2). También el estado nutricional estaba afectado de forma más severa (Índice de Masa Corporal ≤ 21.1). el resto de parámetros eran similares al grupo respondedor.

PACIENTE	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Fecha cirug	7/96	9/96	10/96	10/96	2/97	5/97	6/97	10/97	11/97	12/97	2/99	6/99	1/00	6/00
Edad	76	66	71	62	54	78	51	60	50	53	65	55	55	59
FEV1	534	450	819	523	855	625	690	580	640	542	915	514	540	520
	23%	21%	31%	28%	25%	24%	21%	18%	19%	18%	34%	17%	19%	22%
G.H.	S	S	S	M	M	S	M	S	M	S	S	S	S	S
Heterog.	S	M	S	M	M	S	M	M	S	S	M	S	S	M
PaO2	55	51	94	53	62	56	54	63	86	63	66	75	53	65
PaCO2	47	46	29	48	42	46	39	38	39	43	36	40	42	38
Cirugía	U	U	U	U	U	U	U	U	B	U	U	B	U	B
IMC	27.4	18.5	22	18.3	29.5	20.02	27.4	18.1	21.1	21.8	23.4	26.1	19	25.8
IBD	4	1	4	0	4	2	3	2	2	3	3	3	2	4
CV	6.9	3.4	6	3.2	7.5	4.6	6.9	3.7	5.1	5.6	7.1	7.8	6.2	6.9

Tabla 1.- Valores basales (antes de cirugía) de todos los pacientes por orden de fecha de intervención. GH: grado de hiperinsuflación.

Heterogeneidad. S: severo, M: medio. B: bilateral, U: Unilateral. IMC: índice de masa corporal, IBD: índice basal de disnea, CV: puntuación del cuestionario de calidad de vida

PACIENTES	1	2	3	5	7	10	11	12	13
Incr.FEV1 %	42	63	28	21	18	43	16	259	90
ITD	+3	+2	+3	+6	+9	+3	+ 3	+ 6	+2
Incr.CV	1.51	0.83	1.50	1.77	1.80	1.71	1.68	2.01	2.1

Tabla 2.- Variaciones en el FEV1, ITD e incremento de CV a los 3 meses de cirugía, en los pacientes que mejoraron mas de un 15% el FEV1 .

PACIENTES	4	6	8	9	14
Incr.FEV1 %	-	9	-2	-3	-
ITD	-	+1	-1	-2	-
Incr.CV	-	0.55	0.1	-1.53	-

Tabla 3.- Variaciones en el FEV1, disnea (ITD) e incremento de CV a los 3 meses de cirugía, en los pacientes que mejoraron menos del 15% VEMS. Los pacientes 4 y 14 fallecieron en el postoperatorio.

En la **figura 9** se expresan los valores de FEV1 en porcentaje del teórico, basal y a lo largo de los 4 años o hasta el fallecimiento o inclusión en lista de trasplante en los 9 pacientes respondedores. Es de destacar en todos que como máximo en un plazo de 6 meses inician un declinar más o menos rápido del FEV1 para alcanzar el valor previo a la cirugía en un plazo máximo de 2 años (salvo el paciente nº 12).

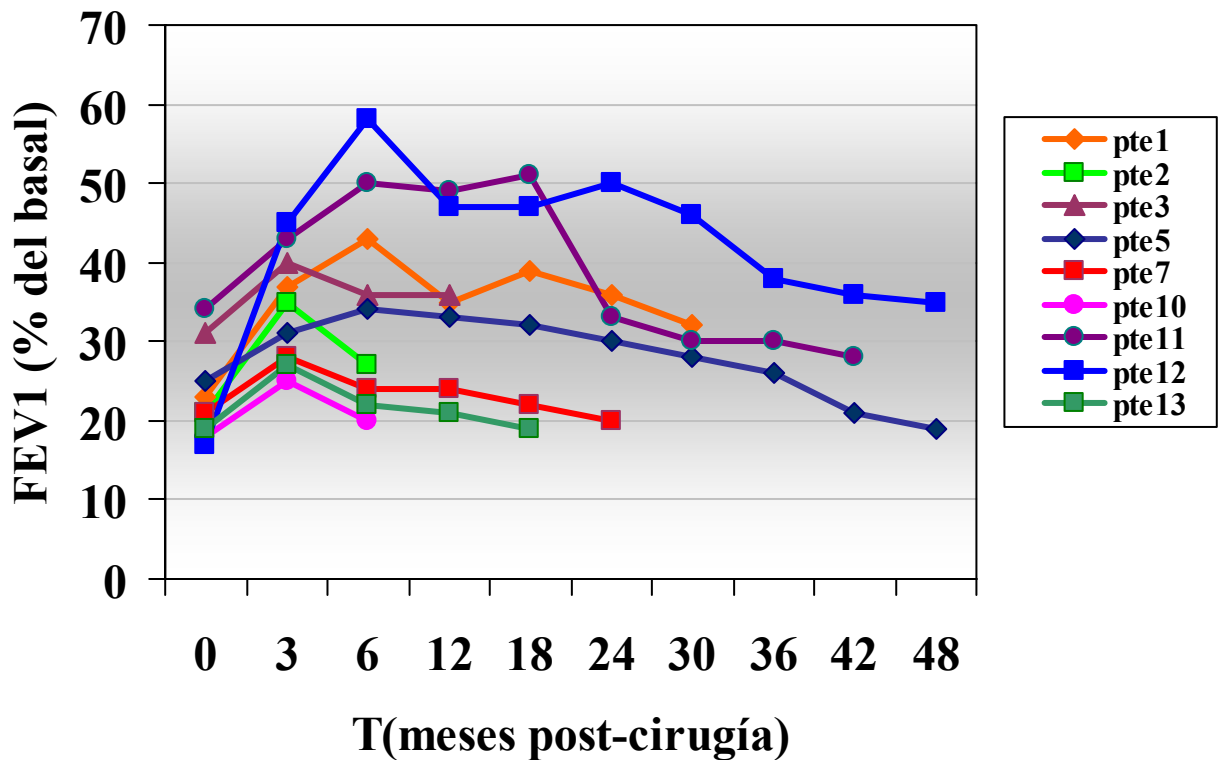


Figura 9.- Variación del FEV1 en los 4 años en los pacientes que a los 3 meses mejoraron > del 15% el FEV1.

En la **figura 10** se describen las curvas de supervivencia y de mantenimiento de la mejoría mecánica o de disnea. La curva que analiza la supervivencia se refiere a los pacientes que siguen vivos o que no se han remitido a trasplante pulmonar. El mantenimiento de la mejoría de disnea se refiere a un ITD > 1 y el mecánico a un incremento del FEV1>15%. Las pendientes de las curvas de mantenimiento de la mejoría del FEV1 y disnea son muy similares y atraviesan el 50% aproximadamente a los 9 meses de la cirugía. La mortalidad en el postoperatorio (dentro de los dos primeros meses de la cirugía) fue de 2 pacientes (14%). La mortalidad en el primer año (excluyendo la del postoperatorio) fue de 2 pacientes (14%). Se remitieron a trasplante pulmonar a 2 pacientes (14%) a lo largo del primer año postcirugía, 2 en el segundo año (14%) y a 1 (7%) paciente a los 2.5 años. 2 pacientes fallecieron por neoplasia pulmonar al año y a los dos años de la cirugía y 1 paciente más falleció a lo largo del cuarto año. La mejoría funcional superó el 15% del valor preoperatorio a los 3, 6, 12, 18, 30 y 48 meses de la cirugía en el 64%, 50%, 43%, 28%, 14% y 7% de los pacientes. La caída en la población con ITD>1 sigue un curva prácticamente idéntica a la caída de la mejoría mecánica.

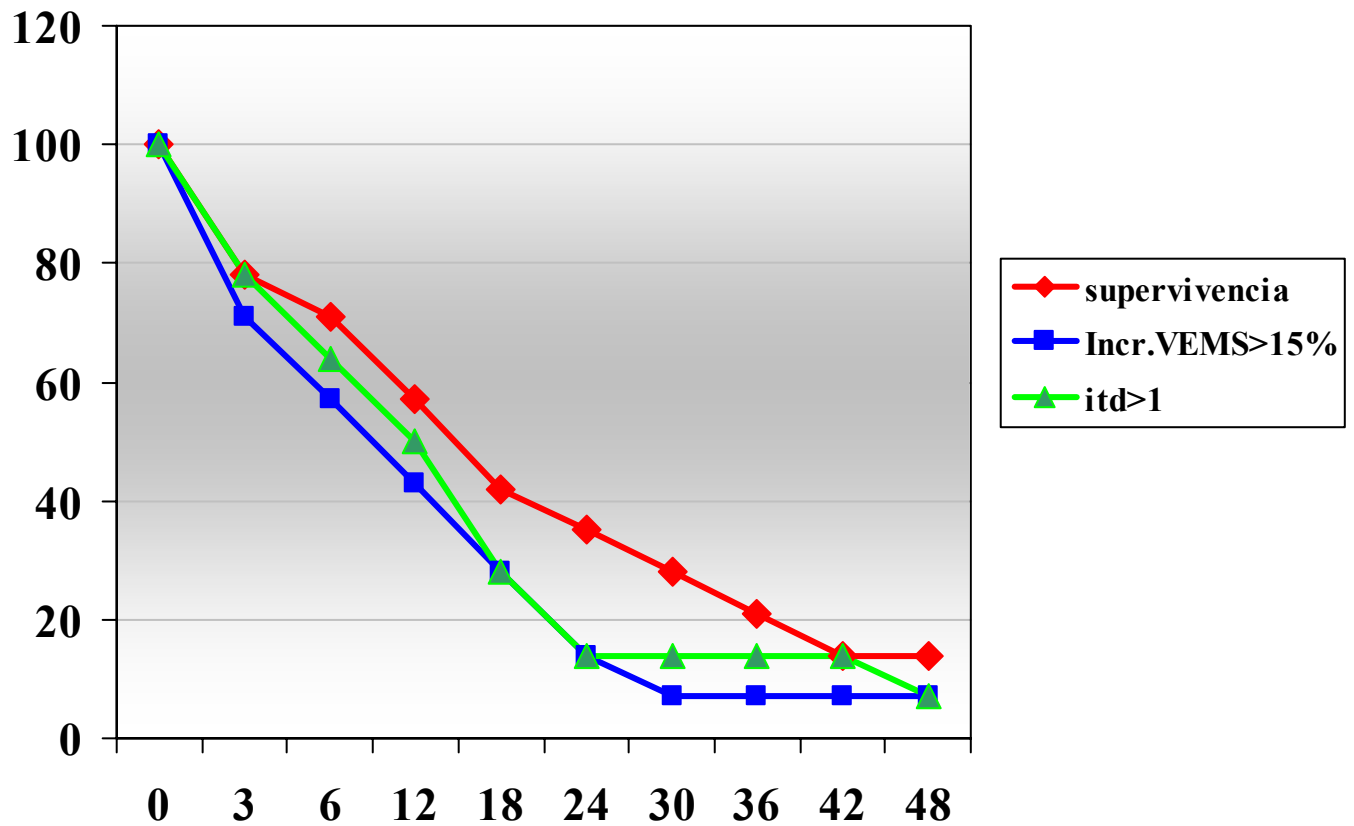


Figura 10.- Porcentaje de pacientes que sobreviven y no se han mandado a trasplante y porcentaje de pacientes que mantienen un 15% de incremento del FEV1 respecto a antes de la cirugía y un ITD>1.

Según estos datos la cirugía de reducción de volumen en nuestra serie proporcionó una mejoría funcional significativa (incremento del FEV1 mayor del 15%) al 43% de los pacientes al año, 14% a los dos años y solo el 7% a los 4 años de la cirugía.

En 4 pacientes (figura 11) se tenían datos de la evolución del funcionalismo pulmonar desde 2 años antes de la cirugía y se pudieron seguir durante 6 meses a 4 años. La caída del FEV1 preoperatoria fue de 50 ± 32 ml/año y de 194 ± 70 ml después de la cirugía.

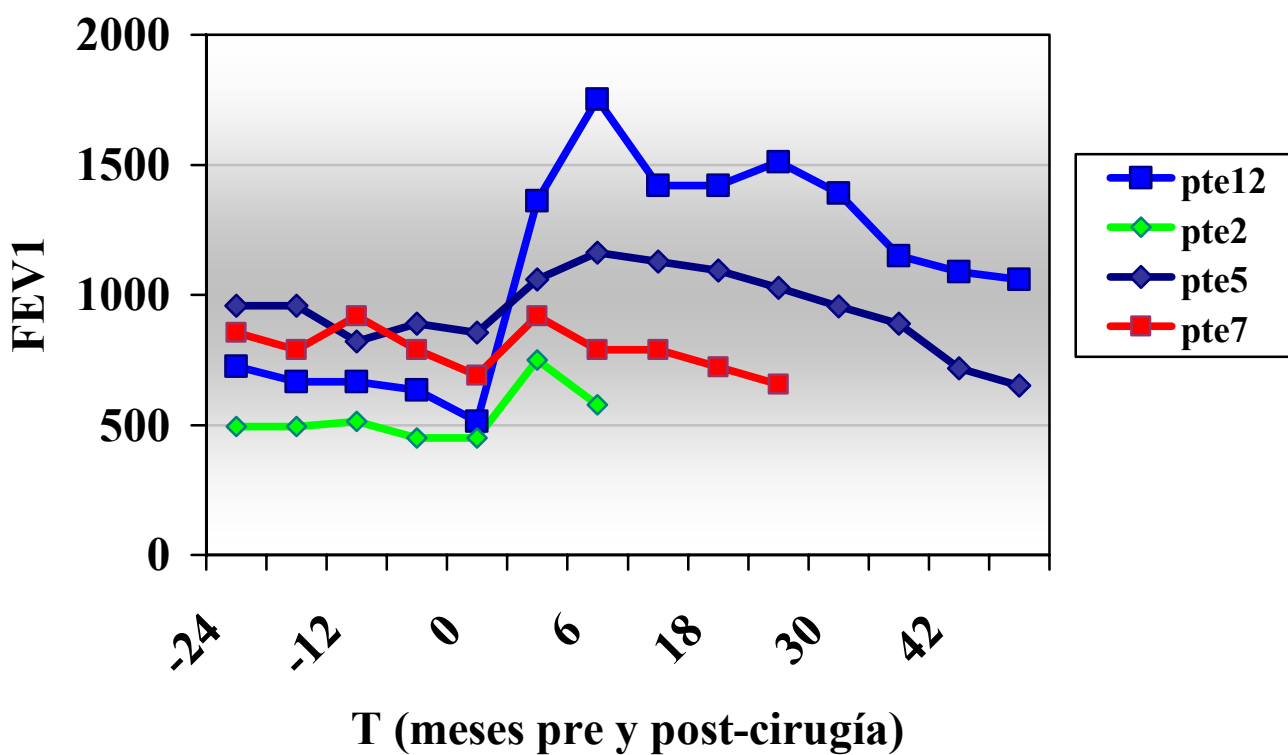


Figura 11.- FEV1 en 4 pacientes de los que disponíamos datos de los valores previos a la cirugía. Los valores del FEV1 se expresan en ml.

B.- Análisis de los índices predictores de mejoría a los meses de la cirugía de reducción de volumen.

El análisis univariante mostró una correlación positiva y estadísticamente significativa ($p < 0.05$) entre el incremento en la calidad de vida y el IMC (0.8), el IBD (0.7) y PCCV basal (0.8). Un resultado similar se observó con el ITD (Rho de Spearman: 0.9, 0.7 y 0.8 en relación con el IMC, IBD y PCCV basal respectivamente). Para el incremento del FEV1 no se observó correlación significativa con ninguna de las variables estudiadas antes de cirugía, si bien para IMC, ITD y PCCV los valores del coeficiente de correlación fueron superiores a 0.3 (0.4, 0.3 y 0.5 respectivamente).

La figura 3 muestra el IMC previo a la cirugía y la evolución del grado de disnea, calidad de vida y FEV1 de los pacientes estudiados. Se han diferenciado aquellos que mejoraron en más de un punto en la media de su calidad de vida (9 pacientes) frente a los que no mejoraron o empeoraron.

En los parámetros basales (previos a la cirugía) de los 9 pacientes que mejoraron con la neumorreducción (Tabla 2) se puede destacar el severo grado de afectación funcional, con 3 pacientes con un $FEV_1 \leq 20\%$ y que sin embargo la afectación de la calidad de vida y el índice basal de disnea no estaban severamente deteriorados, con puntuaciones ≥ 6 para el cuestionario de calidad de vida y ≥ 3 para el índice basal de disnea. También es llamativo que todos ellos estaban bien nutridos con $IMC \geq 22$, salvo el paciente nº 13 (IMC 19, IBD 2 y CV 6.2).

Sin embargo los parámetros basales de los 5 pacientes que no mejoraron con la cirugía (Tabla 3) mostraron unos grados más severos de afectación en la puntuación del cuestionario de calidad de vida (≤ 5.1) y de índice basal de disnea (≤ 2). También la situación del estado nutricional estaba afectada de forma más severa (Índice de masa

corporal ≤ 21.1). Solo el paciente nº 14 mostraba datos de IMC, IBD y CV favorables (IMC 25.8, IBD 4 y CV 6.9). El resto de parámetros eran similares a los del grupo respondedor. Es de destacar que el paciente nº 14 murió en el postoperatorio inmediato como consecuencia de una infección hospitalaria en Cuidados Intensivos y razonablemente sin relación con la cirugía de reducción de volumen, por lo que no se tuvo en cuenta a la hora del análisis estadístico.

Aplicado el test de Wilcoxon para los datos pareados y el U-test de Mann-Whitney para muestras independientes en las variables cuantitativas y la Chi cuadrado y prueba exacta de Fisher para las variables cualitativas, se halló una diferencia estadísticamente significativa en el índice de masa corporal del grupo de pacientes que mejoraron su PCCV *vs* los que no mejoran ($p < 0.05$). También se encontraron diferencias estadísticamente significativas tras la cirugía en el grado de disnea ($p < 0.05$), la puntuación del cuestionario de calidad de vida ($p < 0.01$) y el FEV1 ($p < 0.01$) entre ambos grupos de pacientes, respectivamente. El resto de parámetros estudiados (si bien la población era bastante homogénea), no mostró diferencias significativas entre los dos grupos.

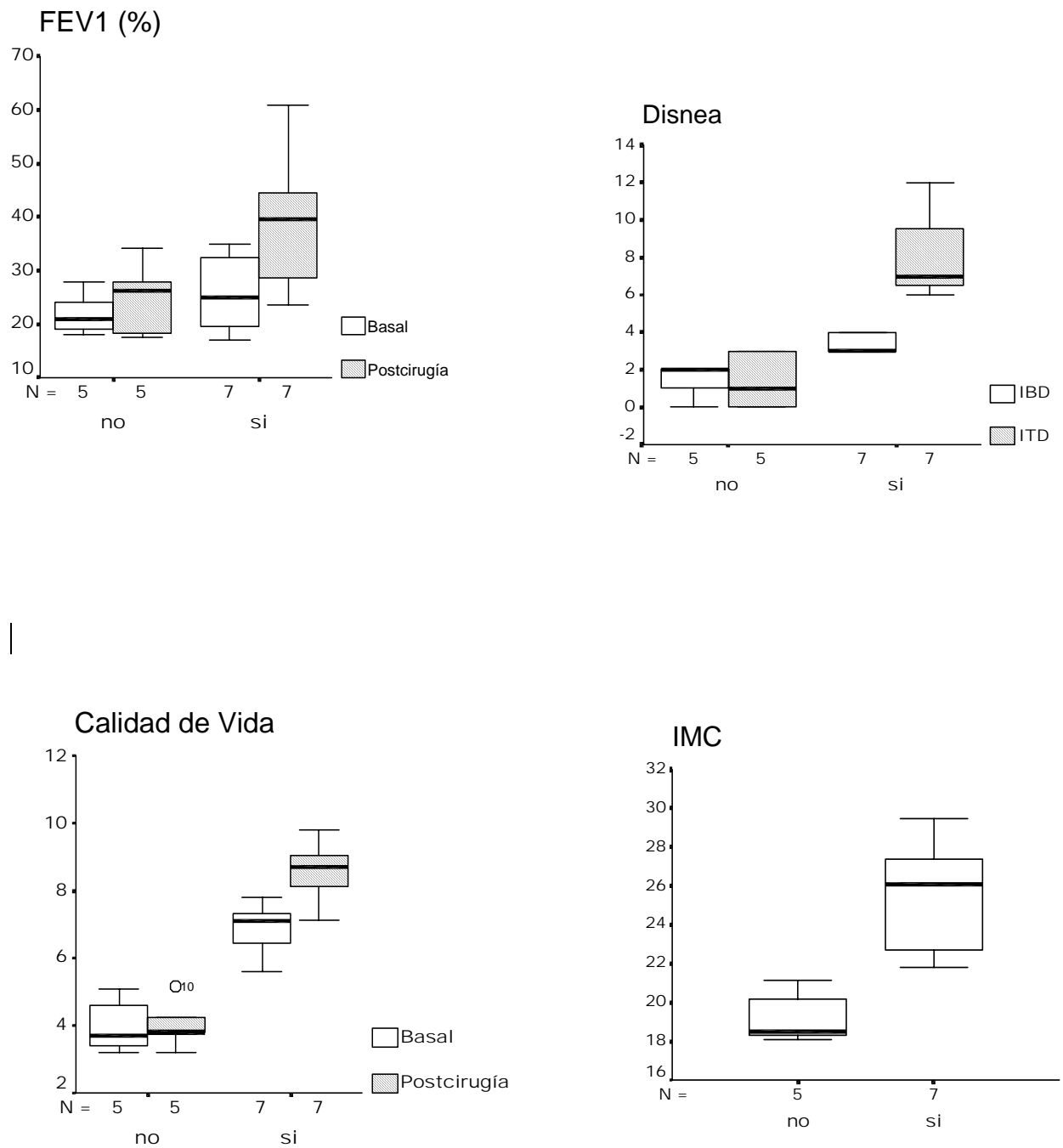


Figura 12. Diagrama de los parámetros que fueron estadísticamente diferentes entre el grupo de respondedores y no respondedores. IBD: índice basal de disnea, IMC: índice de masa corporal. Sí: respondedores (mejoran con la cirugía), No: no respondedores (no mejoran con la cirugía). $P \leq 0.01$ para FEV1 y Calidad de vida. $P \leq 0.05$ para IMC, IBD e ITD

En la figura 13 se representa un histograma con los parámetros basales que finalmente fueron predictivos de mejoría, con la expresión de la significación estadística.

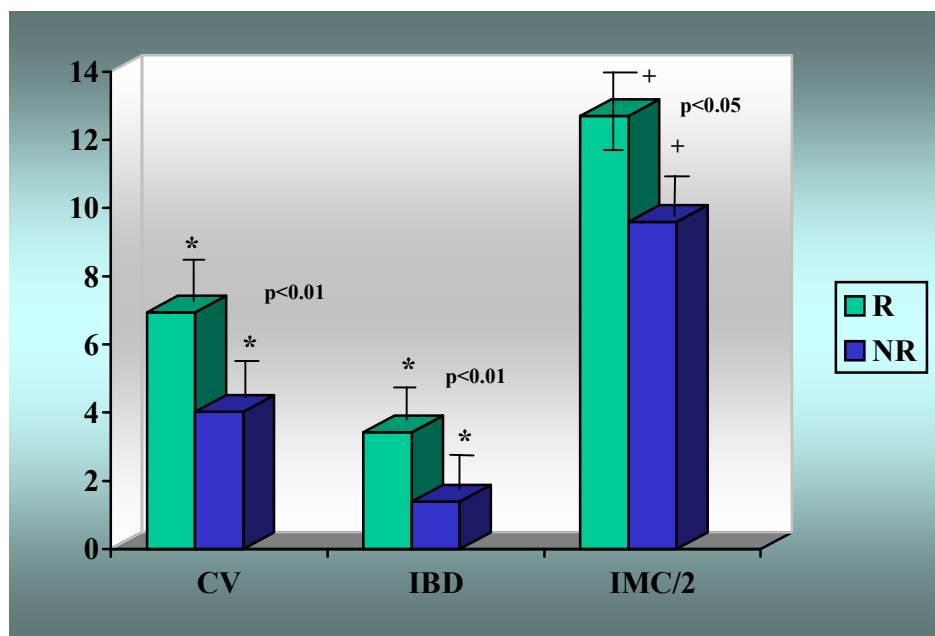


Figura 13. Histograma representado los valores de los tres parámetros basales que fueron estadísticamente diferentes entre el grupo de respondedores y no respondedores. CV: calidad de vida, IBD: índice basal de disnea, IMC: índice de masa corporal/2. R: respondedores (mejoran con la cirugía), NR: no respondedores (no mejoran con la cirugía). P<0.01 para CV y IBD y p<0.05 para IMC.

C.- Cirugía combinada para cáncer de pulmón y reducción de volumen en pacientes con enfisema avanzado.

Aunque las series publicadas hasta ahora son pequeñas, hemos introducido en este trabajo la posibilidad de tratamiento quirúrgico del cáncer de pulmón en pacientes que por su situación funcional previa son irresecables. Esto es posible mediante cirugía de reducción de volumen cuando se va a valorar funcionalmente a un paciente con cáncer de pulmón en estadio I y enfisema pulmonar y más aún si el tumor asienta en zona diana de neumorreducción.

El paciente nº 2 (comentado anteriormente) era un paciente que además de enfisema avanzado tenía un nódulo de 3 cm. de diámetro en el LSD, que asentaba en zona diana para la neumorreducción. La exploración funcional respiratoria con un FEV1 de 819 ml (31%) hizo que en principio se desestimase la cirugía. Sin embargo una vez desarrollada la cirugía de reducción de volumen nos permitió rescatar a este paciente, practicándole una lobectomía superior derecha con buenos resultados iniciales, ya que el paciente mejoró clínica y funcionalmente, siendo el FEV1 los dos meses de la cirugía de 1.050 ml (29% de incremento a pesar de la resección). En el acto quirúrgico se objetivó que la tumoración (adenocarcinoma) infiltraba la pared torácica, por lo que aunque se pudo resecar, el paciente falleció a los 22 meses de la cirugía por diseminación tumoral. Así pues, la mala evolución del paciente ha venido definida no por su situación funcional, sino por el estadiaje del tumor después de la cirugía. De hecho, probablemente si hubiese estado disponible la cirugía de reducción de volumen cuando se detectó el nódulo por primera vez, es posible que el estadiaje del tumor hubiese sido más favorable y con ello la evolución del paciente.

Con respecto a la técnica quirúrgica a aplicar, la ideal sería la lobectomía, ya que es la que se considera curativa en el cáncer de pulmón. Por ello la recomendación

sería valorar el tamaño de la tumoración, la zona alrededor de la cual asienta, y la existencia de zonas diana en el mismo y/o en el otro pulmón.

En este sentido dado que la media de la mejoría funcional en este tipo de cirugía es del 20-30%, se debería multiplicar el FEV1 predicho postoperatorio por este factor para valorar la operabilidad del paciente.

DISCUSSION.-

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es la cuarta causa de muerte en el mundo Occidental y se espera que alcance el tercer puesto para el 2020. El tabaco es la causa fundamental, pero hasta el 20% de los pacientes con EPOC no ha sido fumadores. A pesar de ser un grave problema de salud pública, la EPOC no recibe la atención que merece, ya que esta insuficientemente diagnosticada y tratada. La necesidad de alertar sobre la EPOC como un problema de salud mundial ha dado lugar a varias iniciativas, la más reciente la “Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)”⁸⁰. Dentro de este contexto se engloba este trabajo que pretende estar en la cabeza de los tratamientos innovadores para esta enfermedad y en particular en el grupo de pacientes particularmente huérfanos de soluciones: el enfisema avanzado.

En este estudio prospectivo, sin pacientes perdidos en el seguimiento se demuestra que la cirugía de reducción de volumen en el enfisema consigue una mejoría funcional en el 43% de los pacientes al año de la cirugía y únicamente en el 7% a los 4 años. Todos los pacientes de nuestra serie padecían enfisema avanzado, habían seguido previamente un programa de tratamiento intensivo y rehabilitación sin mejoría y los pacientes que se siguieron funcionalmente previo a la cirugía mostraban una caída progresiva del FEV1 de 50 ml/año, lo que les confería un mal pronóstico. Los datos basales previos a la cirugía mostraban una severa afectación funcional, con un FEV1 de 624 ± 0.2 ml (media \pm DS), $22.8 \pm 11\%$, con severos grados de disnea (IBD 2.6) y afectación de la calidad de vida (CV 5.2).

En base a los datos de los 12 primeros pacientes de esta serie ¹⁴⁵, se encontró que el grupo de pacientes que no mejoraron mecánicamente (Tabla 3) se diferenciaba del grupo que mejoraban (Tabla 2) únicamente por el mayor grado de afectación de la disnea, calidad de vida y una peor situación nutricional. Es decir que a medida que el paciente estaba más afectado subjetivamente (disnea, puntuación de cuestionario de

calidad de vida) o en su estado nutricional, peor resultado se obtenía con la cirugía. No se estudió la influencia que podría tener el grado de afectación de la difusión de CO por no disponerlo en todos los pacientes por dificultades técnicas (imposibilidad de mantener una apnea o una capacidad vital suficientes para ser valorable con el método de respiración única). En general los pacientes con mas disnea, peor puntuación en el cuestionario de calidad de vida y mas desnutridos son los que tienen un enfisema mas avanzado y además se añadían factores (sobretudo la desnutrición) que incrementan el riesgo quirúrgico. El similar comportamiento de la CV y grado de disnea puede deberse, al menos en parte, por la inclusión de este último como criterio evaluable en la escala de calidad de vida utilizada. Como los pacientes de nuestra serie eran en general pacientes con una enfermedad avanzada, estos datos probablemente sirven para establecer los límites inferiores para indicar este tipo de cirugía. En este sentido van los resultados del National Emphysema Treatment Trial¹⁰⁹, que definen un grupo de pacientes con alto riesgo de muerte con esta cirugía, con una mortalidad del 16% en pacientes con enfisema avanzado, definido como $FEV_1 \leq 20\%$ y capacidad de difusión de monóxido de carbono $\leq 20\%$, desaconsejándola pues en este grupo de pacientes.

La evolución del FEV1 en los pacientes que mejoraron mecánicamente a los tres meses de la cirugía (Figura 9) muestra una caída progresiva a partir del 6º mes de 194 ml/año como promedio, lo que hace que en un plazo máximo de 2 años se alcancen, salvo en un paciente, los valores previos a la cirugía. Estos datos son similares a los descritos en otras series¹⁴⁶ e indican lo efímero de los resultados de esta cirugía que hace que en los análisis coste-eficacia del NETT¹⁴⁰ se deje la conclusión pendiente dependiendo de la durabilidad de los resultados, incluso en el grupo más favorable. Con respecto a la mayor velocidad de la caída del FEV1 después de la cirugía en relación a

previo a la cirugía es un fenómeno ya descrito¹⁴⁷ que coincide con nuestros resultados y atribuible al estiramiento del parénquima que queda en la caja torácica.

Con respecto a los datos de supervivencia de nuestra serie (Figura 10), peores a otras ¹⁴⁶, hay que tener en cuenta que se incluyen 2 pacientes muertos por cáncer y 5 remitidos a trasplante pulmonar como expresión de fracaso de la técnica. Excluyendo a estos pacientes obtendríamos una mortalidad por la técnica y/o por insuficiencia respiratoria del 28% y 35 % en el primer, y cuarto año, ligeramente superior a otras series y atribuible a lo avanzado de nuestros pacientes. Con respecto a la mejoría de la situación funcional (FEV1 y disnea) esta es significativa en el 43% de los pacientes al año y solo en el 7% a los 4 años, aunque de nuevo hay que hacer la salvedad de los pacientes fallecidos por cáncer, que una vez eliminados nos daría resultados similares a otras publicaciones.

Las técnicas quirúrgicas empleadas en nuestra serie fueron: esternotomía media con neumorreducción bilateral en un mismo acto quirúrgico y la neumorreducción por toracotomía unilateral. Lo que ha permitido el éxito inicial de esta técnica ha sido: 1) la autosutura recubierta con goretex, que minimiza las fugas, 2) extubar al paciente en quirófano que evita la sobrepresión en pulmón que implica la ventilación mecánica, 3) la colocación de un catéter epidural con anestésico local, que controla el dolor postoperatorio sin necesidad de mórficos 4) aplicar a los drenajes torácicos una presión negativa mínima 5) probablemente el talcaje de la pleura para reducir fugas.

Los resultados inmediatos de esta cirugía varían según la técnica empleada y la población estudiada ^{78,148}. En general se habla de una mortalidad operatoria de 0-18%, un incremento del FEV₁ del 15-85%, un incremento en 6 minutos marcha 15-104%, una mejora en PaO₂ de 5-15 mmHg, un incremento de compliance 1.3 a 1.8 cmH₂O/l y una

mejora en volúmenes pulmonares (disminución de CRF, CPT y RV) del 15% aproximadamente¹³⁶. Los resultados de los estudios prospectivos randomizados de Criner¹⁴⁹ y Geddes¹²⁴ aportaron datos importantes. Sin embargo han sido los datos aportados por el NETT¹⁵⁰ los que ha situado a esta técnica en el lugar adecuado en este momento. En esta serie se comparan 608 pacientes con tratamiento quirúrgico y 610 con tratamiento médico, concluyendo que únicamente en el grupo de pacientes con afectación predominante en lóbulos superiores y poca capacidad de ejercicio mejoran la mortalidad y es más probable que mejoren funcionalmente si son intervenidos. El análisis de coste-efectividad¹⁴⁰ lo deja pendiente de la duración del beneficio en ese subgrupo de población que mejor pronóstico tiene la cirugía

En España el número de publicaciones de cirugía de reducción de volumen es escaso y de hecho es una técnica con escasa aceptación en nuestro País. Salvo casos aislados¹⁵¹ o resultados iniciales con un escaso número de pacientes¹⁵², no hay publicaciones que aporten experiencia propia y menos conclusiones originales. Recientemente se ha publicado una serie del Hospital Puerta de Hierro de Madrid que se analiza mas adelante.

El número de pacientes intervenidos en nuestra serie es pequeño, a pesar de que procedían de varias áreas Sanitarias de la Ciudad de Valencia, que comprendía una población aproximada de 500.000 habitantes. Esto es debido a los rígidos y restrictivos criterios de inclusión que se siguieron. El porcentaje de incluidos fue del 24% de la solicitudes. En nuestra serie los criterios de inclusión han sido los que estaban vigentes y proponían la mayoría de autores y sociedades en el momento de inicio del programa (año 1996)¹⁵³ de tal manera que se incluyeron algunos pacientes con enfisema muy avanzado ($FEV_1 \leq 20\%$) y un paciente con afectación fundamentalmente de las bases por un déficit de alfa-1-antitripsina, que evolucionó mal y esta incluido en el grupo de

no respondedores (paciente nº 9). Posteriormente en 1998¹²³ y 1999¹⁵⁴ aparecieron trabajos que desaconsejan la aplicación de la neumorreducción a este grupo de pacientes. Globalmente, dado lo evolucionado de los pacientes de la serie con un FEV₁ basal de 22.8 ± 11%, los resultados obtenidos están dentro de los publicados por otros autores^{27, 28}. Se consiguió un Δ FEV₁ de 41.9 ± 68 %, ITD de 2.7 ± 3 y Δ CV de 1 ± 0.9, que aunque con resultados globalmente positivos llama la atención la gran dispersión de los mismos. La mortalidad operatoria fue de dos pacientes (14%) que fallecieron al mes y dos meses de la cirugía sin llegar a darse de alta del Hospital.

De sorprendentes se pueden calificar los excelentes resultados del grupo de Cooper recientemente publicados¹⁵⁵. Es un estudio prospectivo con 200 pacientes operados de CRVP y seguidos durante 5 años (seguimiento a los 6 meses, 3 años y 5 años) y evaluándose en los tres períodos más del 90% de los pacientes, en el que incluye la valoración de la disnea (MRC), la calidad de vida (SF-26), la satisfacción del paciente con la operación y la función pulmonar (medida de flujos y volúmenes, intercambio gaseoso, tolerancia al ejercicio y requerimientos de oxígeno suplementario). Básicamente obtiene estos resultados:

	<i>6 m</i>	<i>3 años</i>	<i>5 años</i>
<i>Supv.</i>	93%(186)	70%(140)	18%(36 p.)
<i>Disnea</i>	_____	82%	72% (≤ que antes cirugía)
<i>CV</i>	_____	97%	85%(≥ que antes cirugía)
<i>ΔFEV1(12%)</i>	83%	58%	52%(18,7 de los vivos)
<i>O2 requeri.</i>	53/15%	46/34%	40/46% (antes/después)
<i>Satisfacción</i>	98%	95%	85% (de respondedores)
<i>Intervención</i>	96%	89%	77% (resp. bien o excelente)

Globalmente obtiene una mortalidad operatoria del 4.5% (en los primeros 90 días), con una supervivencia según curvas de Kaplan-Meier/años: 93,%, 88%,83%,74% y 63 % respectivamente a lo largo de los 5 años de seguimiento.

A los 6 meses, 3 y 5 años después de la cirugía los cambios en el FEV1 tanto en valores absolutos como porcentuales tienen correlaciones estadísticamente significativas con los cambios en la medida de la disnea, la cuantificación de la calidad de vida y la satisfacción tras la cirugía. Con las limitaciones que supone un estudio realizado en un solo centro, concluye afirmando que su trabajo demuestra que la CRVP bilateral en un grupo seleccionado rigurosamente de pacientes produce una mejoría significativa y prolongada de la disnea (más de 5 años) y de la calidad de vida y que los beneficios para estos pacientes son superiores a los proporcionados por un óptimo tratamiento médico.

En relación a nuestra serie solo se puede explicar por la menor afectación funcional de sus pacientes (FEV1 710 ml: 25%), la cirugía con neumorreducción bilateral en la mayoría de los casos y la mayor experiencia del grupo quirúrgico. Sin embargo en nuestra serie en los 14 pacientes intervenidos no se aprecia una mejoría de los resultados a lo largo del tiempo que pudiese argumentar a favor de un efecto de aprendizaje, a pesar de que las neumorreducciones bilaterales se hacen al final del estudio.

El objetivo de la neumorreducción es aliviar síntomas (fundamentalmente disnea) y mejorar la calidad de vida de los pacientes con enfisema severo. Resecando áreas del pulmón no funcionantes e hiperinsufladas, se reduce el volumen pulmonar mejorando la situación mecánica de la caja torácica y de los músculos respiratorios. También mejora la conductancia y la distensibilidad pulmonar, así como la ventilación del resto del pulmón.

Los mecanismos por los que mejora la función pulmonar son:

- 1) Mejora en la retracción elástica pulmonar¹¹⁰
- 2) Disminución del desbalance de ventilación/perfusión⁷⁸
- 3) Mayor eficacia de la musculatura respiratoria¹³⁹
- 4) Mejoría en la situación hemodinámica¹⁵⁶

En cualquier caso el objetivo perseguido con esta cirugía es mejorar la disnea y la calidad de vida que analizamos con más detalle:

Valoración de la calidad de vida

Las alteraciones de la función respiratoria en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) repercuten en forma directa e indirecta sobre su calidad de vida. A la disnea y fatigabilidad muscular se asocian frecuentemente síntomas depresivos y de ansiedad derivados de la limitación física¹⁰⁰. De este modo, la EPOC afecta diversos aspectos del bienestar ligado a la salud de los pacientes, lo que ha motivado, en los últimos años, un interés creciente por evaluar los efectos de la enfermedad y de los diferentes procedimientos terapéuticos sobre la calidad de vida de estos pacientes¹⁰¹. Para valorar la afectación de la calidad de vida de un paciente, es mucho más útil guiarse por los diferentes cuestionarios de calidad de vida, que valorar únicamente la afectación funcional. En estudios previos y sobretodo en el trabajo de Guyatt¹⁰⁰, se demuestra que en un 10% de los pacientes con mayor afectación en la espirometría presentaban mayores problemas a consecuencia de la disnea, depresión y ansiedad. Por tanto hasta en un 90% de los pacientes existen otros factores no medibles con la espirometría, como son la fuerza de los músculos respiratorios, el grado de hipoxemia, la hiperinsuflación, etc., que influyen en la sensación de disnea. El

cuestionario “Chronic Respiratory Disease Questionnaire (CRDQ)” está diseñado para evaluar los cambios en la calidad de vida de los pacientes con EPOC en base a diferentes actividades de la vida diaria (CV)¹⁰¹. Este cuestionario es útil para medir los cambios en la calidad de vida en pacientes con EPOC tras participar en programas de rehabilitación⁷⁵.

Valoración de la disnea

Era pues necesario saber como percibían los propios enfermos su estado de salud antes y después de ser aplicada esta cirugía de reducción de volumen pulmonar. Por otra parte la disnea provoca una disminución progresiva de la capacidad funcional del individuo enfisematoso hasta limitarlo en las actividades más simples de la vida cotidiana. Esto conduce a una pérdida de la autonomía desarrollándose un severo grado de invalidez, con las consecuentes alteraciones psicosociales que comporta.

La acción de respirar es la única de las funciones vitales que no está exclusivamente controlada por el sistema nervioso autónomo, sino que también responde a señales voluntarias del córtex. También se ha considerado fundamental poder medir un síntoma como es la disnea, que es uno de los objetivos principales a mejorar con la técnica de CRVP, utilizando para ello la escala de Mahler que permite medir el índice transicional de disnea (IBD)⁸⁸.

Neumorreducción y resecabilidad del cáncer de pulmón

Es conocida la frecuente asociación entre cáncer de pulmón y EPOC dado que el agente etiológico mas importante es común, el tabaco, y lo frecuente de que la afectación funcional de la EPOC suponga la exclusión para cirugía de numerosos pacientes. Tradicionalmente se utiliza como factor fundamental el FEV1 predicho

postoperatorio para valorar la reseabilidad funcional. Este se calcula en base al FEV1 prequirúrgico multiplicado por el porcentaje de función pulmonar que se va a extirpar con la cirugía, determinado con gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión. Si el FEV1 predicho postoperatorio es inferior a 800 ml, el tumor no es reseable funcionalmente. Sin embargo dado que se demuestra que a los tres meses de la CVRP se consiguen mejorías del FEV1 de alrededor del 30%, teóricamente si la zona a resear en la cirugía del tumor coincide con una zona diana de CRVP (enfisema apical), debería añadirse un 30% al FEV1 predicho postoperatorio. En este sentido tiene mucho interés el segundo paciente operado, al que se le intervino de una neoplasia pulmonar practicándose una lobectomía superior derecha, a pesar de que el FEV₁ preoperatorio era de 819 ml (dado que tenía solo un 2% de la ventilación y perfusión de todo el pulmón, el FEV₁ predicho postoperatorio debería de ser de 802 ml). Sin embargo no solo se pudo extubar en quirófano y se dio de alta a los 10 días, sino que el FEV₁ a los 2 meses de la lobectomía mejoró en un 29% (pasó a 1050 ml). Este hecho es importante a la hora de la valoración funcional preoperatoria en la cirugía de resección, ya que si se trata de pacientes con enfisema y se va a resear parénquima hiperinsuflado y poco funcionante, el FEV₁ predicho postoperatorio habría que incrementarlo en aproximadamente un 30%.

Los pacientes de nuestro estudio prospectivo de candidatos a CRVP fueron evaluados siguiendo escrupulosamente las recomendaciones de la literatura al respecto^{123,140,149}. Aunque en general la ofrecimos a pacientes con marcado empeoramiento e incapacidad a pesar de una terapia médica óptima, con perfil fisiológico y radiológico de patrón compatible con enfisema¹⁵⁴. Los criterios de selección incluían disnea incapacitante debida a una marcada obstrucción al flujo aéreo, hiperinsuflación torácica y distribución heterogénea del enfisema que proporcionara

áreas diana para la resección. Aquellos que presentaban características anatómicas aceptables solo en un hemitórax o contraindicaciones en un hemitórax, no fueron seleccionados para la cirugía bilateral de reducción de volumen pulmonar, siendo considerados para cirugía unilateral. Fueron excluidos aquellos con enfermedad predominante de las vías aéreas (bronquitis crónica, bronquiectasias, asma), ausencia de claras zonas de enfisema demostradas por la TACAR o enfisema bulloso, comorbilidad grave y manifiesta (cáncer no controlado, cirrosis hepática, insuficiencia renal o cardíaca avanzadas, enfermedad coronaria inestable), dependencia del respirador, severa insuficiencia respiratoria ($pCO_2 \geq 55$ mm Hg), hipertensión arterial pulmonar (Pap >35 mm Hg.) y obesidad ($IMC \geq 32$) o desnutrición importante ($IMC \leq 18$).^(25, Yusen) todos ellos relacionados con altas tasas de mortalidad que hacían inviable la técnica.

Como se ha comentado, en España el número de publicaciones de cirugía de reducción de volumen es escaso y de hecho es una técnica con escasa aceptación en nuestro país. Salvo casos aislados^{124,149} o resultados iniciales con un escaso número de pacientes¹⁵¹, no hay publicaciones que aporten experiencia propia y menos conclusiones originales. Si que ha habido editoriales y artículos que revisan la experiencia de otros¹⁵². Recientemente A. De Pablo¹⁵⁷ y colaboradores publican un análisis de los resultados en la CRVP en 20 pacientes tras 4 años de experiencia, con un seguimiento de 3 años, con una mortalidad perioperatoria del 15% y en el cuarto año falleció 1 paciente de una neumonía. El 56% de los pacientes (9/16) que sobrevivieron a la cirugía presentaron en algún momento de la evolución un incremento del FEV1 >200 ml la mayoría entre los 3 y 6 meses postquirúrgicos, manteniéndose en el 36% de los casos (4/11) al primer año y en el 30% (3/10) a los dos años de la cirugía. De los 4 pacientes con seguimiento

funcional a los 4 años, tres de ellos mantienen una mejoría del FEV₁>200 ml. Afirman que no encuentran ninguna diferencia prequirúrgica entre los pacientes que obtienen un incremento >200 ml. en el FEV₁, y los que no, concluyendo que ninguno de los parámetros funcionales prequirúrgicos guardan una correlación significativa con el incremento post-operatorio del FEV₁. Operaron 6 pacientes con FEV₁ <20% con éxito, aunque ningún paciente presentaba enfisema homogéneo ni Kco<20%. No se estudian como se hace en nuestra serie los parámetros cualitativos como la disnea y la calidad de vida u otros cuantitativos como el índice de masa corporal que si que influyeron en nuestros resultados. Aunque con falta de datos, globalmente se puede concluir que los resultados en cuanto a supervivencia y mejoría de FEV₁ son similares a los de nuestra serie (mejoran 3 de 10 a los 2 años de la cirugía)

Aunque los estudios recientes (NETT y Cooper)^{150,155} ofrecen puntos de vista ligeramente distintos cuando enfocan el tratamiento de los pacientes con enfisema en estadios avanzados, con opiniones más proclives a la indicación quirúrgica sobre grupos seleccionados de pacientes (Cooper y col.) frente a criterios más restrictivos, creemos que el estudio del Nacional Emphysema Treatment Trial proporciona datos objetivos y fiables sobre el riesgo y beneficio de los pacientes sometidos a cirugía de reducción de volumen pulmonar. Lo avalan el tamaño de la muestra, el uso de la randomización, la participación de múltiples instituciones el uso de medidas de eficacia contrastada, seguimiento a largo plazo de los pacientes y baja tasa de datos contradictorios. Así este amplio trabajo pone de manifiesto que la mortalidad es similar en ambos grupos quirúrgico y médico, cuando previamente se han identificado los pacientes de alto riesgo (NETT)¹⁰⁹ y son excluidos. LA CRVP está asociada a una mayor mejoría de la capacidad de ejercicio, función pulmonar, calidad de vida y disnea, pero los cambios tras la cirugía son muy variables entre el conjunto de todos los pacientes y los del grupo

no considerado de alto riesgo. Transcurridos dos años los valores de las medidas de función pulmonar en los supervivientes del grupo de cirugía han vuelto casi todos a los valores basales por regla general, mientras que los valores de estos parámetros en el grupo de tratamiento médico han continuado su deterioro con niveles que están por debajo de los valores basales. Los beneficios de la cirugía de reducción de volumen suponen un precio que hay que pagar con el incremento de la mortalidad y morbilidad a corto plazo.

Una vez excluidos los pacientes de alto riesgo se identifican dentro del resto de pacientes seleccionados unos subgrupos identificados en base al patrón de enfisema en la TACAR y la capacidad de ejercicio basal después de la rehabilitación. Así aquellos pacientes con *predominio del enfisema en lóbulos superiores y baja capacidad de ejercicio* tienen **menor mortalidad**, mayor probabilidad de mejorar la capacidad de ejercicio y mejoría de los síntomas si son sometidos a CRVP que si reciben tratamiento médico sólo. A los 36 meses de seguimiento, cuando aún permanecían en el estudio un número sustancial de pacientes, la tasa acumulada de mortalidad era del 40% para el grupo de tratamiento médico y de 20% para el quirúrgico, quedando de manifiesto una sustancial reducción de la mortalidad para el grupo de CRVP.

Cuando se trata de pacientes con predominio de *enfisema en lóbulos no superiores y alta capacidad de ejercicio tras la rehabilitación*, presentan **alta mortalidad** si se someten a CRVP y pequeños cambios de mejoría en la función pulmonar, sea cual fuere el tratamiento recibido, quedando claro el riesgo y beneficio que comporta la cirugía de reducción de volumen pulmonar en este subgrupo comparado con el tratamiento médico.

El resto de pacientes no incluidos en estos subgrupos tienen una mortalidad similar en ambos tratamientos, quirúrgico y médico. Así los sujetos con *enfisema predominante en lóbulos superiores y alta capacidad de ejercicio*, sometidos a CRVP, presentan una mejoría mayor en la capacidad de ejercicio y en los síntomas que el grupo del tratamiento médico, pero sólo un pequeño número de estos pacientes superan los 10 W en la medida de la capacidad de ejercicio desde la situación basal. Por último aquellos candidatos que presentan *enfisema predominante en lóbulos no superiores y baja capacidad de ejercicio* mejoran ligeramente en la capacidad de ejercicio tanto los sometidos a tratamiento quirúrgico como médico, pero se observa una mayor mejoría sintomática después de la CRVP que de la terapia médica.

El enfisema de lóbulos superiores ha sido asociado a una mejoría de la función pulmonar a corto plazo después de la CRVP. Además es un factor predictor de mejoría de la supervivencia si se asocia a una baja capacidad de ejercicio. Pero ésta, *baja capacidad de ejercicio*, **no es un buen predictor** de mejoría de la supervivencia de la CRVP. Cuando se encuentra mejor supervivencia en pacientes con baja capacidad de ejercicio sometidos a CRVP se debe a la elevada mortalidad y marcada progresión de la limitación funcional de estos pacientes en el grupo de terapia médica.

En general la CRVP no ofrece beneficios en la supervivencia, quedando, ésta, sólo limitada a pacientes con *enfisema de los lóbulos superiores y baja capacidad de ejercicio*, pero los **beneficios funcionales** sólo se aprecian en pacientes con *enfisema en los lóbulos superiores y alta capacidad de ejercicio basal* y en pacientes con *enfisema en lóbulos no superiores y baja capacidad de ejercicio basal*

Finalmente el grupo NETT concluye que la cirugía puede reducir el riesgo de muerte en los pacientes con enfisema predominante en lóbulos superiores y baja capacidad de ejercicio, incrementa el riesgo de muerte en pacientes con enfisema

predominante en lóbulos no superiores y alta capacidad de ejercicio y tiene poco efecto de riesgo de muerte en los otros dos subgrupos de pacientes. Dado el volumen de pacientes y las conclusiones del análisis estadístico parece razonable que se deban tomar los resultados de estos subgrupos como guía clínica para la toma de decisiones en la CRVP.

Por otra parte el coste del tratamiento con CRVP para pacientes con enfisema severo es elevado lo que dio lugar a un estudio dentro del National Emphysema Treatment Trial (NETT) que permitiera iniciar la valoración del coste-efectividad de dicha cirugía incluyendo un análisis prospectivo económico¹⁴⁰. Las cifras, una vez excluido el grupo de pacientes que se valoró como de alto riesgo, estimadas de coste-efectividad de la cirugía de reducción de volumen pulmonar comparadas con la terapia médica durante los tres años después de la iniciación del tratamiento fue de 190.000 dólares por año de vida ganado ajustado por calidad de vida (años de vida ganados ponderándolos por la calidad de vida obtenido). Si se analizaba el grupo con más beneficio esperado (enfisema en lóbulos superiores y baja capacidad de ejercicio) el incremento del coste-efectividad para cirugía era de 98.000 dólares por año de vida ganado ajustado por calidad de vida que en comparación con otros procedimientos médicos como diálisis o injertos con bypass coronarios (60.000 dólares por año de vida ganado ajustado por calidad de vida) resultan más elevados. Cuando se valoran subgrupos con baja probabilidad de beneficio (en lóbulos superiores con alta capacidad de ejercicio o predominio en lóbulos no superiores del enfisema con baja capacidad de ejercicio) los costes oscilan entre 240.000 y 330.000 dólares por grupo respectivamente. Si los beneficios observados a los 3 años se pudieran mantener durante 10 años el ratio de coste-efectividad estimado sería de 53.000 dólares para toda la población, 21.000 dólares para el subgrupo de mejores resultados y 54.000 dólares para el subgrupo de

predominio de enfisema en lóbulos superiores y alta capacidad de ejercicio, expresados en años de vida ganados ajustados por calidad de vida.

Basándonos en los datos del NETT *¿tiene sentido ofrecer la cirugía de reducción de volumen pulmonar a los pacientes con enfisema?* Para pacientes con una enfermedad anatómicamente desfavorable y alta capacidad de ejercicio la respuesta es NO. Este grupo junto con el denominado de alto riesgo de muerte para la CRVP supone un 30% de la población estudiada. Para el resto de los pacientes puede ser una recomendación pero no una indicación absoluta. Nuevas investigaciones a largo plazo son necesarias para obtener buena información en qué basar las decisiones. En caso contrario puede suponer un gasto importante para los recursos sanitarios limitados sin que se proporcionen beneficios para los sufrimientos de los pacientes. Si suspendemos las aportaciones económicas para estas investigaciones, la CRVP puede convertirse en un incremento del consumo de los limitados recursos sanitarios sin que proporcione mucho beneficio al sufrimiento de los pacientes.

En relación a nuestros resultados sobre la utilidad del índice de disnea, calidad de vida y masa corporal como predictivos de mejoría en la cirugía de reducción de volumen, recientemente Bartolomé Celli⁸⁶ ha publicado que el BODE (índice que recoge masa corporal, grado de obstrucción, FEV1, disnea y capacidad de ejercicio) tiene mayor valor predictivo en cuanto a supervivencia que el FEV1 aisladamente. Nuestros resultados, teniendo en cuenta que se trata de una población severamente afectada y el nuevo índice pronostico propuesto por Celli están traduciendo el nuevo concepto del EPOC como enfermedad sistémica, debiéndolo considerar como una patología que no solo afecta al pulmón, sino que también produce pérdida de peso, osteoporosis, atrofas

musculares, afectación renal y cardíaca etc., todo ello probablemente iniciado en un mecanismo todavía desconocido que hace perpetuar los fenómenos inflamatorios en el pulmón, aunque el agente causal inicial (tabaco) ya no este. Lógicamente una vez desarrollada la enfermedad, que prácticamente se comporta al final de su evolución como una enfermedad autoinmune, la cirugía se debe de considerar con grandes reservas y siempre con un objetivo paliativo a corto plazo.

Con nuestra serie de pacientes con enfisema avanzado, se puede concluir que con los criterios de inclusión aplicados, vigentes al inicio del estudio, se obtienen resultados pobres y temporales, únicamente el 43% mantienen la mejoría funcional al año, y con una mortalidad significativa del 28% en el primer año. Por ello las indicaciones de esta técnica deben quedar reducidas a las propuestas a partir de los resultados del NETT, los cuales quedan restringidos a una población muy concreta y reducida de pacientes con enfisema.

CONCLUSIONES.-

1.- Los pacientes con enfisema mas avanzado, según criterios de disnea, afectación de la calidad de vida y desnutrición, que por otra parte son los más necesitados, obtienen unos resultados peores en la cirugía de reducción de volumen.

2.- Con los criterios de inclusión aplicados, vigentes al inicio del estudio, se obtienen resultados pobres y temporales, únicamente el 43% mantienen la mejoría funcional al año, y con una mortalidad significativa del 28% en el primer año.

3.- En base a nuestros resultados y los del NETT se fija como límite de indicación de la CRVP en cuanto a severidad de la afectación: $FEV_1 \leq 20\%$ y capacidad de difusión de monóxido de carbono $\leq 20\%$, $IMC < 19$, $CV < 6$, $IBD < 3$.

4.- Aunque de nuestra serie dado el tamaño de la muestra y homogeneidad no se pueden obtener mas conclusiones, nuestros resultados si que son compatibles con la conclusión del grupo del NETT sobre que la única indicación de la CRVP para el enfisema, una vez excluidos los mas avanzados referidos en la conclusión previa, sería los pacientes con enfisema heterogéneo, afectación de lóbulos superiores y afectación de su capacidad de ejercicio.

BIBLIOGRAFIA.-

1. **Snider GL, Kleinerman JL, Thurlbeck WM, et al:** The definition of emphysema-report of a National Health, Lung, and Blood Institute Division of Lung Disease Workshop. *Am Rev Respir Dis* 1985;132-42
2. **Lang MR, Fiaux GW, Gilooly M, Stewart JA, Hulmes DIS, Lamb D.** Collagen content of alveolar wall tissue in emphysematous and non-emphysematous. *Thorax* 1994;49:319-326.
3. **Timens W, Coers W, Van Straten JFM, Postma DS.** Extracellular matrix and inflammation: a role of fibroblast-mediate tissue repair in the patogenesis of emphysema. *Eur Respir Rev* 1997;7:119-123.
4. **Kim WD, Eidelman DH, Izquierdo JL, Ghezzi H, Saetta MP, Cosio MG.** Centrilobular and psnlobulsr emphysema in smokers. Two distinct morphologic and functional entities. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:1385-1390.
5. **James AL, Pare PD, Hogge JC:** Effects of lung volume , bronchoconstriction, and cogarette smoke on morphometric airways dimensions. *J. Appl Physiol* 1988; 64:913.
6. **Cosio MG, Shiner RJ, Saetta M, et al:** Alveolar fenestrae in smokers; Relationship with lighth microscopic and functional abnormalities. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133:126

7. **Anderson AE Jr., Foraker AG:** Centrilobular emphysema and panlobular emphysema: Two different diseases. *Thorax* 1973; 28:547
8. **Thurlbeck WM:** The incidence of pulmonary emphysema with observations on the relative incidence and spatial distribution of various types of emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1963; 87:206.
9. **Anderson AE JR, Furlaneto JA; Foraker AG,:** bronchopulmonary drangements in nonmokers. *Am Rev Repir Dis* 1963; 87:206.
10. **Janoff A:** Elastase in tissue injury. *Annu Rev Med* 1985; 36:207.
11. **Snider GL:**The patogenesis of emphysema-20 years of progress. *Am Rev Respir Dis* 1981;124:321.
12. **Sparrow D, Glynn RJ, Cohen M, et al:** The relationship of the peripheral leukocyte count and cigarette smoking to pulmonary function among adult mes. *Chest* 1984; 86: 383.
13. **Blue ML, Janoff A:** Possible mechanisms of emphysema in cigarette smokers. Release of elastase fron human polymorphonuclear leucocytes by cigarette smoke condensate in vitro. *Am Rev Respir Dis* 1978;117:317

- 14. Fletcher C, Tinker C, Speizer FE :** The natural History of Chronic bronchitis: An Eight Years Follow-up Study of Working Men in London. 1976. Oxford University Press.
- 15. Basocm R:** Differential susceptibility to tobacco smoke: Possible mechanisms. *Pharmacogenetics* 1; 1994:102
- 16. Shapiro SD:** Mighty mice: Transgenic technology “knocs out” questios of matrix metalloproteinase function. *Matrix Biol* 1997;15: 527.
- 17. Harris JO, Olsen GN, et al:** Comparison of proteolytic enzyme activity in pulmonary alveolar macrophages and blood leukocytes in smokers and nosmokers. *Am Rev Respir Dis* 1975; 111:579.
- 18. Reilly JJ, Chen P, Sailor LZ, et al:** Cigarette smoking induce an elastolityc cysteine proteinase in macrophages distinc from cathepsin L. *Am J Physiol* 1991; 261:141.
- 19. Eriksson S:** Pulmonary emphysema and alpha 1-antitrypsin deficiency. *Acta Med Scand* 1964; 175:197.
- 20. Lieberman J:** Alpha 1-antitrypsin deficiency. *Med Clin Nonh Am* 1973;57:691.

21. **Gadek JE, Fells GA, Zimmerman RL, et al:** Antielastases of the human alveolar structures-implications for the protease-antiprotease theory of emphysema. *J Clin Invest* 1981; 68:889.
22. **Rahman I, MacNee W:** Role of oxidants/antioxidants in smoking-induced lung disease. *Free Radic Biol Med* 1966; 21:669.
23. **al Senaidy AM, Al Zahrany, al Faqeeh MB:** Effects of smoking on serum levels of lipids peroxides and essential fat-soluble antioxidants. *Nutr Health* 1997;12:55.
24. **Damiano VV, Tsang A, Kucich U, et al:** Immunolocalization of elastase in human emphysematous lung. *J Clin Invest* 1986; 78:482.
25. **Sherrill DL, Lebowitz MD; Burrows B:** Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 11, 1990: 375..
26. **Sherrill DL, Lebowitz MD, Knudson RJ, Burrows B:** Longitudinal methods for describing the relationship between pulmonary function, respiratory symptoms and smoking in elderly subjects: The Tucson Study. *Eur Respir J* 1963; 6:342.
27. **Kerstjens HA, Rijcken B, Schouten JP, Postma DS:** Decline of FEV1, by age and smoking status, an fallacia. *Thorax* 1997; 52:820.

- 28. Burrows B, Knudson RJ, Camilli A E, et al:** The “horse-racing effect” and predicting decline in forced expiratory volume in one second from scree-predicting spirometry. *Am Rev Respir Dis* 1987;135: 788.
- 29. Clement J, Van de Woestijne KP:** Rapidly decreasing forced expiratory volume in one second or vital capacity and development of chronic airflows obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125:553.
- 30. Beaty TH, Menkes HA, Cohen BH, et al:** Risk factors associated with longitudinal change in pulmonary function. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129:660.
- 31. Sobradillo V, Miratvilles M, Jimenez CA, Gabriel R, Viejo JL, Masa JF et al.** Estudio IBERCOP en España: prevalencia de síntomas respiratorios habituales y de limitación crónica al flujo aéreo. *Arch Bronconeumol* 1999 35:159-166.
- 32. Biglino L, Giron B, Fernández R.** Encuesta nacional de salud 1995. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo.
- 33. Alonso P.** Proyecto coste por proceso. Hospitales Insalud. Madrid 1995
- 34. Sociedad Española de Neumología y cirugía Torácica (SEPAR).** Informe del Gabinete de Estudios Sociológicos Bernard Krief. SEPAR. 1995

35. **Wolkove N, Dahczman E, Colacone A, Kreisman H.** The relationship between pulmonary function and dyspnea in obstructive lung disease. *Chest* 1989;96:1247-1251.
36. **Kesten S, Chapman KR:** Physician perceptions and management of COPD. *Chest* 1993; 104: 254-258.
37. **Schols AM, Slangen J, Volovics L, et al.** Weight loss is reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1791-1797
38. **Klein JS, Gamsu G, Webb WR, et al.** High-resolution CT diagnosis of emphysema in symptomatic patients with normal chest radiographs and isolated low diffusing capacity. *Radiology* 1992;182:817-21.
39. **Gurney JW, Jones KK, Robbins RA, et al.** Regional distribution of emphysema: Correlation of high-resolution CT with pulmonary function test in unselected smokers. *Radiology* 1992;183:457-63.
40. **Bergin CJ, Müller, Nichols DM, Lillington G, Hogg JC, Mullen B, et al.** The diagnosis of emphysema: A computed tomographic –pathologic correlation. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:541-546.

- 41. Sanders C, Nath PH, Bailey WC.** Detection of emphysema with computed tomography. Correlation with pulmonary function test and chest radiography. Invest Radiol 1988; 155:1290-1294.
- 42. Bankier AA, De Maertelaer V, Keyzer C, Gevenois PA.** Pulmonary emphysema. Subjective visual grading versus objective quantification with macroscopic morphometry and thin-section CT densitometry. Radiology 1999;211: 851-858.
- 43. Müller NL, Satpals CA, Millar RR, Abboud RT.** “Density-mask”: An objective method to quantitate emphysema using computed tomography. Chest 1988; 94: 782-784.
- 44. Dirksen A, Friis M, Olesen KP, Skovgaard LT, Sorensen K.** Progress of emphysema in severe alpha1-antitrypsin deficiency as assessed by annual CT. Acta Radiol 1997; 38:826-832.
- 45. Kinsella M, Müller NL, Abboud RT, Morrison NJ, DyBuncio A,** Quantitation of emphysema by computed tomography using a “density mask” program and correlation with pulmonary function test. Chest 1990; 97:315-321.
- 46. Coxson H, Rogers RM, Whitall KP, D’Yachkova Y, Paré PD, Scirba FC et al.** A quantification of the lung surface area in emphysema using computed tomography. Am J Respir Crit Care Med 1999;159: 851-857.

47. **Knudson RJ, Satanden JR, Kaltenborn WT, Knudson DE, Rehm K, Habib MP, et al.** Expiratory computed tomography for assessment of suspected pulmonary emphysema. *Chest* 1999; 99:1357-1366.
48. **Slone RM, Gierada DS.** Radiology of pulmonary emphysema and lung reduction surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 8:61-82.
49. **York EL, Jones RL:** Effects of smoking on regional residual volume in young adults. *Chest* 1981;79:12.
50. **Feury B, Murciano D, Talamo C, et al.** Work of breathing in patients with chronic obstructive pulmonary disease and acute respiratory failure. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131:822.
51. **Morris MJ, Madgwick RG, Lane DJ.** Difference between functional capacity residual and elastic equilibrium volume in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1996; 51:415.
52. **Berend N, Woolcock AJ, Marlin GE.** Correlation between the function and structure of the lung in smokers. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119:695-705
53. **Wagner PD, Dantzker DR, Dueck R, et al:** ventilation-perfusion inequality in chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Invest* 1977; 59:203.

- 54. Yamaguchi K, Mori M, Kawai A, et al:** Inhomogeneity of ventilation and the diffusing capacity to perfusion in various chronic lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156: 86.
- 55. Mountain R, Zwillich C, Weil, et al:** Hypoventilation in obstructive lung disease: The role of familial factors. *N England J Med* 1978; 298:521.
- 56. DeTroyer A, Sampson M, Sigrist S.** The diaphragm: two muscles. *Science* 1981; 213:237.
- 57. Macklem PT; Macklem DM, DeTroyer A.** A Model of inspiratory muscle mechanisms. *J Appl Physiol* 1983;55:547-557.
- 58. Braun NMT; Arora NS, Rochester DF.** Force length relationship on the normal human diaphragm. *J Appl Physiol* 1982; 53:405-412.
- 59. DeTroyer A, Kelly S, Macklem PT.** Mechanisms of intercostal space and actions of external space and actions of external and internal intercostal muscles. *J Clin Invest* 1985;75:850.
- 60. Derenne JP, Macklem PT, Roussos CH.** The respiratory muscles: control and pathophysiology. Part 1. *Am Rev Respir Dis* 1978;118:119-133.
- 61. Sharp JT.** Therapeutic considerations in respiratory muscle function. *Chest* 1983; 88:S118-S123.

- 62. Braun NMT; Arora NS, Rochester DF.** Force length relationship on th normal human diaphragm. *J Appl Physiol* 1982; 53:405-412.
- 63. ATS/ERS.** Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. A statement of teh American Thoracic Society and European Respiratory Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159-S1-S40).
- 64. Gladis Iturri JB.** Función de los músculos respiratorios en la EPOC. *Arch de Bronconeumol* 2000;36:275-85(107).
- 65. Rabinovich R, Vilaró J, Roca J.** Papel de los músculos periféricos en la tolerancia al ejercicio de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch de bronconeumol* 2001;3:135-41.
- 66. Wasserman K, Sue DY, Casaburi R, Moricca R.** Selection criteria for exercise training in pulmonary rehabilitation. *Eur Respi J* 1989; 7(Suppl):604-10.
- 67. Joones PW, Quirk FH, Babeystock CM, Litteljones P.** A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1992 145:1321-7.
- 68. Kessler R, Faller M, Fourgaut G, Menncier B, Weintzenblum E.** Predictive factors of hospitalización for acute exacerbation in a series of 64 patients

With chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care med* 159: 158-64, 1999

69. Grove A, Lipworth BJ, Reid P, Smith RP, Ingram CG, Jemkins, et al: Effects of regular salmeterol on lung function and exercise capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1996; 51:686-93.

70. Garcia Gómez O, Ramos Solcahaga M, De Pablo Gafas A, Varela de Ugarte, Gonzalez López S, Fuentes Cuenca S. Resultados funcionales del trasplante pulmonar en nuestro grupo. Unilateral versus bilateral. *Arch de bronconeumol* 2001;37 (supl 1):138.

71. Mead J; turner JM, Macklem PT, Little JB. Significance of the relationship between lung recoil and maximum expiratory flow. *J Appl Physiol* 1967; 22:95-108.

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

73. Cassart M, Pettiaux N, Gevenois PA, Paiva M, Estenne M. Effect of chronic hyperinflation on diaphragm length and surface area. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:504-508.

- 74. Ninane V, Gorini M,** Adverse effects of hyperinflation on parasternal intercostals. *J Appl Physiol* 1994; 77:2201-2206.
- 75. Güell R, Casan P, Sangenis M, Morante F, Belda J, Guyatt GH.** Quality of life in patients with chronic respiratory disease: the Spanish version of the Chronic Respiratory Questionnaire. *Eur Respir J* 1998;11(1): 55-60
- 76. Ferrer M, Alonso J, Prieto L.** Validity and reliability of the St. George's Respiratory Questionnaire after adaptation to a different language and culture. The Spanish example. *Eur Respir J* 1996;9:1160-1166.
- 77. Fletcher C, Peto R.** The natural history of chronic airflow obstruction. *Br J Med* 1977; 1:1645-1648.
- 78. Naunheim KS, Ferguson MK.** The current status of lung reduction operations for emphysema. *Ann Thorac Surg* 1996;62:601-612
- 79. Cotton DJ, Soporkar GR; Graham BL.** Diffusing capacity in the clinical assessment of chronic airflow limitation. *Med Clin North Am* 1996; 80:549-569.
- 80. Pawels R, Buist S, Calverley P, Jenkins C, Hurd S.** Global Strategy for the Diagnosis , Management, and Prevention of Chronic Ostructive Pulmonary Disease. NHLB/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop Summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1256-1276.

- 81. Miyamoyo S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, et al.**
Clinical correlates and prognostic significance of 6 minute walk in patients with pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing . Am J Respir Crit Care Med 2001;161:487-492.
- 82. Hajiro T, Nishimura K, Tsukino M, Ikeda A, Koyama H, Izumi T,**
Comparison of discriminative properties among disease specific questionnaires for measuring health-related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1988;157:785-790.
- 83. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group.** Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease :a clinical trial . Ann Intern med 1980 ;93: 391-8.
- 84. Medical Research Council Working Party.** Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Lancet 1981;1:681-6
- 85. Petty TL., The National Mucolytic Study:** results of a randomized double-blind, placebo controlled study of iodinated glycerol in chronic obstructive bronchitis. Chest 1990;97: 75-83
- 86. Celli R.B., Cote CG, Marin JM, Casanoca C, Montes de Oca M, Mendez RA, Pinto Plata V, Howard JC.** The Body-Mass Index, Airflow Obstruction,

Dyspnea, and Exercise Capacity Index in Chronic Obstructive Pulmonary Disease.
N Engl J Med 2004;350:10:1005-12

- 87. MeeK P, Schwartzstein R, Adams L, et al.** Dyspnea. Mechanisms, assessment, and management: a consensus statement. Am J Respir Crit Care Med 1999;159:321-340
- 88. Mahler D, Weinberg F, Wells C, et al.** The measurement of dyspnea. Contents, interobserver agreement, and physiologic correlates of two new clinical indexes. Chest 1985;6:751-758
- 89. Clapes Estapé J.** Nutrición en la enfermedad respiratoria crónica. Arch de Bronconeumol 1994; 30:70-73.
- 90. Ferrereira IM, Brooks D, Lacasse Y, et al.** Nutritional intervention in COPD. A systematic overview. Chest 2001;119:353-363.
- 91. Sahebjami H, Doers JT, Render MC, et al.** Anthropometric and pulmonary function test profile of outpatients with stable chronic obstructive pulmonary disease. Am J Med 1993;94:469-474.
- 92. Schols AM, Slangen J, Volovics L, et al.** Weight loss is reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:1791-1797

- 93. Rodríguez Gonzalez-Moro JM, Solano Reina S.** Nutrición en la EPOC. En: Güell R, De Lucas P, editores. Rehabilitación Respiratoria. Madrid 1999:MMC, p. 163-172.
- 94. Donahoe M, Rogers RM.** Nutrition and respiratory disease. The Thorax 1995 (Part C). En: Roussos C, editor. New York:Marcel Dekker, Inc, p. 2667-79.
- 95. Schols AMWJ, Buurman WA, Van der Brekel S, Dentona MA, Wouters EF.** Evidence for a relation between metabolic derangements and increased levels of inflammatory mediators in a subgroup of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 1996;51:819-824.
- 96. Schols A, Wouters E.** Nutritional abnormalities and supplementations in chronic obstructive pulmonary disease. Clinics in Chest Medicine 2000;21(4):753-762.
- 97. JM Rodriguez Gonzalez-Moro, P. de Lucas Ramos, Y. Martinez Abad.** Función de los músculos respiratorios en la desnutrición y en el enfermo crítico. Arch Bronconeumol 2002;38 (3):131-6
- 98. Creutzberg E, Schols A, Bothmer-Quaedvlieg, et al.** Prevalence of energy expenditure in patients with chronic obstructive pulmonary disease in relation to body composition and lung function. Eur J Clin Nutr 1998;52:1-6.
- 99. Debigaré R, Coté C, Maltais F.** Peripheral muscle wasting in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2001;164:1712-1217

- 100. Guyatt G, Townsens M, Berman L, et al.** Quality of life in patients with chronic airflow limitation. Br J. Dis Chest 1987; 81:45-54)
- 101. Guyatt G, Berman L, Townsend M, et al.** A measure of quality of life for clinical trials in chronic lung diseases. Thorax 1987;42:773-778
- 102. Güell R, Casan P, Sangenís M, et al.** Traducción española y validación de un cuestionario de calidad de vida en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Arch Bronconeumol 1995;31:202-210.
- 103. Sans-Torres J, Domingo Ch, Rué M, et al.** Valoración de la calidad de vida de los paciente con EPOC e hipoxemia crónica mediante la versión española del Chronic Respiratory Disease Questionnaire. Arch Bronconeumol 1999;35:428-434
- 104. Garcia Gómez O, Ramos Solchaga M, de pablo Gafas A, Varela de Ugarte A, Gonzalez López S, Fuentes Cuenca S.** Resultados funcionales del trasplante pulmonar en nuestro grupo. Unilateral versus bilateral . Arch Bronconeumol 2001;37(supl 1):138
- 105. Brantigan OC, Mueller E.** Surgical treatment of pulmonary emphysema. Am Surg 1957;23:789-804.

- 106. Cooper JD, Trulock EP, Triantafillou AN, paterson GA, Pohl M, Deloney P, et al.** Bilateral pneumonectomy (volume reduction) for chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;10:106-119.
- 107. Wakabayashi A.** Thoracoscopic laser pneumoplasty in the treatment of diffuse bullous emphysema. *Ann Thorac surg* 1995; 60:936-942
- 108. Sciurba FC,** Early and long-term functional outcomes following lung volume reduction surgery. *Clin Chest Med* 1997; 18:259-276
- 109. National Emphysema Treatment Trial Research Group.** Patients at High Risk of Death After Lung-Volume-Reduction Surgery. *N Engl J Med* 2001; 345: 1075-83.
- 110. Sciurba FC, Rogers RM, Keenan RJ, Slivka WA, Gorcsan J, Ferson PF, et al.** Improvement in pulmonary function and elastic recoil after lung-reduction surgery for diffuse emphysema. *N Engl Med* 1996;334: 1095-1099.
- 111. Benditt JO, Wood DE, McCool FD, Lewis S, Albert RK,** Changes in breathing and ventilatory muscle recruitment patterns induced by lung volume reduction surgery. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:279-284.
- 112. Bloch KE, Zhang Y Li J, Bigisser R, Kaplan V, Weder W, Russi EW.** Effect of surgical lung volume reduction on breathing pattern in severe pulmonary emphysema. *Am J respir Crit Care Med* 1997; 156:553-560

- 113. Naef AP.** History of emphysema surgery. *Ann Thorac Surg* 1997;64:1506-1508
- 114. Gaensler EA, Cgell DW, Knudson RJ, Fitzgerald MX.** Surgical management of emphysema. *Clin Chest Med* 1983; 4:443-463
- 115. Wisser W, Tschernko E, Senblakavaci Ö, et al.** Functional improvement after volume reduction: sternotomy *versus* videoendoscopic approach. *An Thorac Surg* 1997;63:822-828
- 116. Kotolff RM, Tino G, Bavaria JE, et al.** Bilateral lung volume reduction surgery for advanced emphysema. *Chest* 1996; 110:1399-1406
- 117. de Perrot M, Licker M, Spiliopoulos A.** Muscle-sparing anterior thoracotomy for on-stage bilateral lung volume reduction surgery. *Ann Thorac Surg* 1998; 66:582-584.
- 118. Argenziano M, Thomashow B, Jellen PA et al.** Functional comparison of unilateral *versus* bilateral lung volume reduction surgery. *An Thorac Surg* 1997; 64: 321-327
- 119. McKenna RJ, Brenner M; Fischel RJ, Gelb AF.** Should lung volume reduction for emphysema be unilateral or bilateral?. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112:1331-1339.

- 120. Kotloff RM, Tino G; Palevsky HI, et al.** comparison of short-term functional outcomes following unilateral and bilateral lung volume reduction surgery. *Chest* 1998; 113:890-895
- 121. McKenna RJ, Brenner M, Gelb AF, et al.** A randomized, prospective trial of stapled lung reduction *versus* laser bullectomy for diffuse emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111: 317-322.
- 122. Hazelrigg S, Boley T, Naumheim KS, et al.** Effect of bovine pericardial strips on air leak after stapled pulmonary resection. *An Thorac Surg* 1997; 63: 1573-1575
- 123. Cassina PC, Teschler H, Konietzko N, Theegarten D, Stamatis G.** Two years results after lung volume reduction surgery in α_1 -antitrypsin deficiency *versus* smoker's emphysema. *Eur Respir J* 1998;12:1028-1032
- 124. Geddes D, Davis M, Koyama H, et al.** Effect of lung-volume-reduction surgery in patients with severe emphysema. *N Engl J Med* 2000;343:239-245.
- 125. Gierada DS, Slone Rm, Bae KT, Yusen RD; Lefrak SS, Cooper JD.** Pulmonary emphysema: Comparison of preoperative quantitative CT and Physiologic index values with clinical outcome after lung volume reduction surgery. *Radiology* 1997;205:235-242.

- 126. Nakno Y, Coxson HO, Bosan S, Roger RM, Sciurba FC, Keenan RJ, et al.**
Core to rind distribution of severe emphysema predicts outcome of lung volume reduction surgery. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 164:2195-2199.
- 127. Fessler HE, Permut S,** Lung Volume reduction surgery and air flow limitation. *Am J Respir Crit Care med* 1998; 157: 715-722.
- 128. Martinez FJ, Montes de la Oca M, Whyte RI, Stetz J, Gay SE, Celli BR,**
Lung volume reduction surgery improve, dynamic hyperinflation, and respiratory muscle function. *Am J Respir Crit Care MED.* 1997;155:1984-1990
- 129. Cassart M, Hamacher J, Verbant Y, Wildermuth S, Ritscher D, Russi EW, et al.** Effects of lung volume reduction surgery for emphysema on diaphragm dimensions and configuration. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1771-1175.
- 130. Gelb AF, McKenna RJ, Brenner M, Fischel R, Zhamel N, Schein MJ.** Serial lung function and elastic recoil 2 years after lung volume reduction surgery for emphysema. *Chest* 1998; 113: 1497-506
- 131. Ferguson GT, Fernández E, Zamora MR, Pomeranz M, Buchholz J, Make BJ.** Improved exercise performance following lung volume reduction surgery in emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1195-11203.

- 132. Tschernko EM, Wisser W, Wanke T, Rajek MA, Kritzinger M, Lahrman H, et al.** Changes in ventilatory mechanics and diaphragm function after lung volume reduction surgery in patients with COPD, *Thorax* 1997; 52:545-550
- 133. Harms CA, Babcock SR, McClaran SR, Pegelow DF, Nickle WB, et al.** *J Appl Physiol* 1997;82:1573-1583
- 134. Marchand E, Gayan-Ramirez G, De Leyn P, Decramer M.** Physiological basis of improvement after lung volume reduction surgery for severe emphysema: where are we?. *Eur Respir J* 1999;13: 686-696
- 135. Kepletko W.** Surgical aspects and techniques of lung volume reduction surgery for severe emphysema. *Eur Respir J* 1999; 13:915-925
- 136. Teschler H, Thompson AB, Stamalis G.** Short –and long-term functional results after lung volume reduction surgery for severe emphysema. *Eur Respir J* 1999,13:1170-1176.
- 137. Health Care Financing Administration. Report to Congress.** Lung volume reduction surgery and Medicare coverage policy: implications of recently published evidence. Washington (DC). Department Of Health and Human services;1998
- 138. The National Emphysema Treatment Trial Research Group.** Rational and design of the National Emphysema Treatment Trial (NETT): a prospective

randomized trial of lung volume reduction surgery. J Thorac Cardiovasc Surg
1999;118:518-28

139. Travaline J, et.al. Effect of bullectomy on diaphragm strength. Am J Respir
Crit Care Med 1995; 152:1697-1701.

140. National Emphysema Treatment Trial Research Group. Cost Effectiveness
of Lung-Volume-Reduction Surgery for Patients with Severe Emphysema.
N Engl J Med 2003;348:2092-102

141. Mahler DA. The measurement of dysnea: contents, interobserver agreement and
physiologic correlates of two clinical indexes. Chest 1984; 85:751-758.

142. Gould GA., MacNee W, McLean A. CT measurements of lung density in life
quantitative distal air space enlargement: an essential defining feature of human
emphysema. Am Rev Rerspir Dis 1988;137:380-392.

143. Cooper JD, Patterson GA, Sundaesan RS et al. Results of 150 consecutive
bilateral lung volume reduction procedures in patients with severe emphysema. J
Thorac cardiovasc Surg 1996; 112:1319-

144. American Thoracic Society. Standardization of spirometry. Am Rev Respi Dis
1979; 119: 831-838.

**145. G. Juan, M. Ramón , A. Cantó, T. Lloret , E. Rubio, I. Fontana, J.
Marín.** Masa corporal, disnea y calidad de vida como predictores de éxito en la
cirugía de reducción de volumen en el enfisema. Revista Clínica Española. En
prensa

- 146. Gelb AF, McKenna RJ, Brenner M, Epstein JD, Zamel N.** Lung function 5 yr after lung volume reduction surgery for emphysema. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 163: 1562-1566.
- 147. Brenner M, McKenna RJ, Gelb AF, Fischer RJ, Wilson AF.** Rate of FEV1 change following lung volume reduction surgery. *Chest* 1998; 113: 652-659,
- 148. Cooper J, Patterson G.** Lung volume reduction surgery for severe emphysema. *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery* 1996; 8:52-60
- 149. Criner GJ, Cordova FC, Furukawa S, Kuzma AM, Travaline JM, Leyenson V, O'Brien GM.** Prospective Randomized Trial Comparing Bilateral Lung Volume Reduction Surgery to Pulmonary Rehabilitation in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:2018-2027.
- 150. National Emphysema Treatment Trial Research Group.** A Randomized Trial Comparing Lung-Volume-Reduction Surgery with Medical Therapy for Severe Emphysema. *N Engl J Med* 2003; 348:2059-73.
- 151. Juan G, Ramón M y Cantó A.** Cirugía combinada para cáncer de pulmón y reducción de volumen en pacientes con enfisema avanzado. *Arch Bronconeumol* 1999; 35: 78-79.

- 152. G. Juan, C. Perez, M. Ramón, A. Arnau, A. Cantó.** Neumorreducción en el tratamiento del enfisema pulmonar. Resultados preliminares. Arch Bronconeumol. 1997; 33:418-421.
- 153. Snider GL.** Health-Care Technology Assesment of Surgical Procedures. The Case of Reduction Pneumoplasty for Emphysema. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153:1208-1213.
- 154. Gelb AF, McKenna RJ, Brenner M, Fischel R, Zamel N.** Lung function after bilateral lower lobe lung reduction surgery for alfa-1-antitrypsin emphysema. Eur Respir J 1999; 14:928-933.
- 155. Yusen RD, Lefrak SS, Gierada DS, Davis GE, Meyers BF, Patterson GA, Cooper JD.** A Prospective Evaluation of Lung olume Reduction Surgery in 200 Consecutive Patients. Chest 2003; 123: 1026-1037.
- 156. Dahan M, Salerin F, Berjaud J, Renella J, Gaillart J.** Interet de l´exploration hemodynamic dans les indication chirurgicales des emphysemes. Ann Chir 1989; 43:669-72.
- 157. A. Pablo Gafas, P. Gámez Garcia, P. Ussetti Gil, A. Varela de Ugarte. D. Melero Montes, C. Gonzalez Hernando, M Ramos Solchaga e I. Millán Santos.** Análisis de nuestros resultados en cirugía de reducción de volumen pulmonar en el enfisema. Rev Patol Respir 2002 ;5 (4) :141-7

