



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA
FACULTAT DE MEDICINA
HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON
DEPARTAMENT DE CIRURGIA I DE CIÈNCIES MORFOLÒGIQUES

Factores de morbilidad y mortalidad a corto y largo plazo en los pacientes sometidos a neumonectomía por cáncer pulmonar en el Hospital Vall d'Hebron entre los años 1993 y 2013.

Trabajo realizado por Manuel Wong Jaén para optar al grado de
Doctor en Cirugía y Ciencias Morfológicas

Dirección de la Tesis:

Dr. Juan Solé Montserrat
Prof. Manuel Armengol Carrasco

Tutor:
Prof. Manuel Armengol Carrasco

BARCELONA, 2016

**A mi esposa, mis hijas, mi madre y mi hermana
y aún más, a la memoria de mi padre**

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Joan Solé Montserrat, Jefe del Servicio de Cirugía Torácica, por el rigor, insistencia, paciencia, ayuda, consejo y enseñanza durante mi residencia y posteriormente. Y por las horas dedicadas a la realización de esta tesis.

Al Prof. Manuel Armengol Carrasco, Catedrático de Cirugía de la UAB y codirector de esta tesis por sus determinantes aportaciones a este trabajo.

Al Dr. Santiago Pérez Hoyos, Estadístico y bioinformático del Instituto de Investigación del Hospital Vall d'Hebron (VHIR), por la realización del exhaustivo análisis estadístico.

A mis maestros en el Servicio de Cirugía Torácica del Hospital Vall d'Hebron (por orden alfabético) Dr. Alberto Jáuregui Abularach, Dr. Iker López Sanz, Dr. Javier Pérez Vélez, Dr. Juan Manuel Ochoa Alba, Dra. Laura Romero Vielva, Dra. María Deu Martín, Dra. Mercedes Canela Cardona, Dra. Vanessa Díaz Revetllat, por su apoyo.

A quienes me acompañaron durante el periodo de formación; como residentes (por orden alfabético): Dra. Amaia Ojanguren Arranz, Dra. Irene Bello Rodríguez, Dr. Joel Rosado Rodríguez, Dra. Leire Sánchez Corujo, Dr. Ricardo Zapata González. Y como secretaria del servicio de Cirugía Torácica, María Rosa Royo Ibáñez.

A aquellos que tuve el placer conocer personalmente y que ayudaron a formar la escuela de cirugía torácica a la que me honra pertenecer (por orden alfabético): Dr. Joan Teixidor Sureda, Dr. José Maestre Alcacer, Dr. Josep Barberà Salvà.

A mi familia, que caminaron conmigo durante todo este proceso y siempre me alentaron a avanzar.

A todos muchas gracias.

1. Introducción	
1.1 Cáncer pulmonar.....	15
1.1.1 Epidemiología del cáncer de pulmón.....	15
1.1.2 Clasificación del cáncer de pulmón.....	20
1.1.3 Estadificación del cáncer de pulmón	35
1.1.4 Clínica del cáncer de pulmón.....	39
1.1.5 Diagnóstico del cáncer de pulmón.....	49
1.1.6 Tratamiento medicoquirúrgico.....	63
1.1.7 Complicaciones postquirúrgicas.....	85
1.1.8 Factores pronósticos.....	98
2. Justificación.....	103
3. Objetivos.....	107
4. Pacientes y Métodos.....	111
4.1 Pacientes.....	113
4.2 Métodos.....	114
4.3 Variables.....	116
4.4 Análisis estadístico.....	123
5. Resultados.....	125
5.1 Análisis descriptivo.....	127
5.2 Análisis global de tiempo libre de enfermedad	145
5.3 Análisis univariante de tiempo global libre de enfermedad	153
5.4 Análisis multivariante de tiempo global libre de enfermedad	156
5.5 Análisis de supervivencia global.....	157
5.6 Análisis univariante de supervivencia global.....	165
5.7 Análisis multivariante de supervivencia global.....	167
5.8 Análisis de tiempo a recidiva (riesgos competitivos).....	168
5.9 Análisis univariante de tiempo a recidiva con muerte como riesgo competitivo.....	170
6. Discusión.....	173
7. Conclusiones.....	197
8. Bibliografía.....	201

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.....	21
Tabla 2.....	22
Tabla 3.....	33
Tabla 4.....	38
Tabla 5.....	39
Tabla 6.....	89
Tabla 7.....	99
Tabla 8.....	102
Tabla 9.....	127
Tabla 10.....	139
Tabla 11.....	140
Tabla 12.....	143
Tabla 13.....	143
Tabla 14.....	144
Tabla 15.....	145
Tabla 16.....	146
Tabla 17.....	146
Tabla 18.....	147
Tabla 19.....	147
Tabla 20.....	148
Tabla 21.....	149
Tabla 22.....	150
Tabla 23.....	151
Tabla 24.....	152
Tabla 25.....	153
Tabla 26.....	155
Tabla 27.....	156
Tabla 28.....	157
Tabla 29.....	158
Tabla 30.....	159
Tabla 31.....	159

Tabla 32.....	160
Tabla 33.....	161
Tabla 34.....	162
Tabla 35.....	162
Tabla 36.....	163
Tabla 37.....	164
Tabla 38.....	165
Tabla 39.....	166
Tabla 40.....	168
Tabla 41.....	171

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1.....	146
Gráfico 2.....	147
Gráfico 3.....	148
Gráfico 4.....	149
Gráfico 5.....	149
Gráfico 6.....	150
Gráfico 7.....	151
Gráfico 8.....	152
Gráfico 9.....	152
Gráfico 10.....	153
Gráfico 11.....	157
Gráfico 12.....	158
Gráfico 13.....	159
Gráfico 14.....	160
Gráfico 15.....	160
Gráfico 16.....	161
Gráfico 17.....	162
Gráfico 18.....	163
Gráfico 19.....	163
Gráfico 20.....	164

Gráfico 21.....	165
Gráfico 22.....	179
Gráfico 23.....	169

TITULO: Factores de morbilidad y mortalidad a corto y largo plazo en los pacientes sometidos a neumonectomía por cáncer pulmonar en el Hospital Vall d'Hebron entre los años 1993 y 2013.

Abreviaturas:

ACC: Colegio Americano de Cardiología.
ACTH: Hormona adrenocorticotropa.
ADK: Adenocarcinoma.
AHA: Asociación Americana del Corazón.
AI: Adenocarcinoma invasivo.
AIS: Adenocarcinoma in situ.
AKT1: Proteína quinasa Alfa serina/treonina.
ALK: Gen anaplásico de la quinasa de linfoma.
ALP: Adenocarcinoma predominante lepidico.
ALT: Alanina aminotransferasa.
APA: Adenocarcinoma predominante acinar.
ASA: Asociación americana de anestesiología
AST: Aspartato aminotransferasa.
ATS: Sociedad Americana del Tórax
BAC: Carcinoma bronquioalveolar.
BAL: Lavado bronqueoalveolar.
BAS: Broncoaspirado.
BRAF: Gen elaborador de proteína B-Raf.
CAM 5.2: Anticuerpo primario monoclonal de ratón anticitoqueratina.
CEA: Antígeno carcinoembrionario.
CFR: Capacidad funcional residual.
CID: Coagulación intravascular diseminada.
CK7: Citoqueratina 7.
CO2: Dióxido de carbono.
DFS: Tasa de supervivencia libre de enfermedad.
DLCO: Capacidad difusora del monóxido de carbono.
DM: Diabetes Mellitus.
EBUS-TBNA: Punción y aspiración transbronquial guiada por ultrasonido.
ECG: Electrocardiograma.
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.
EGFR: Factor de crecimiento epidérmico.
EMA: Antígeno epitelial de membrana.
EPOC: Enfermedad Pulmonar obstructiva crónica.
EPP: Edema pulmonar postneumonectomía.
ERCC1: Proteína de reparación por escisión del grupo de complementación cruzada 1.
ERS: Sociedad Respiratoria Europea.
EUS-FNA: Punción y aspiración transesofágica con aguja fina guiada por ultrasonido.
FDG: Fluorodesoxiglucosa.
FEV1: Volumen espiratorio máximo en el primer segundo de la espiración forzada.
FIO2: Fracción inspirada de oxígeno.
GCH: Gonadotropina coriónica humana.
GGO: Opacidad en vidrio despulido.
GGPa: Gammagrafía arterial de perfusión pulmonar.
HAA: Hiperplasia adenomatosa atípica.
HR: Hazard ratio (cociente de riesgo).
HTA: Hipertensión arterial.
IAM: Infarto al miocardio.
IARC: Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer.
IASLC: Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón.
IC: Intervalo de confianza.
ICC: insuficiencia cardíaca.
IHQ: Inmuno-histoquímica.
IV: Intravenoso.
K-ras: Oncogén viral homólogo al Sarcoma de Rata Kirsten.
LCNEC: Carcinoma neuroendocrino de célula grande.
LCNEM: Carcinoma neuroendocrino con morfología de célula grande.
LDH: Deshidrogenasa Láctica.
LELC: Carcinoma tipo linfoepitelioma.
LV: Ventrículo izquierdo.
MIA: Adenocarcinoma mínimamente invasivo.
MPA: Adenocarcinoma invasivo predominante micropapilar.
NE-NES: Carcinoma neuroendocrino no especificado.
NSCLC: Carcinoma pulmonar de célula no pequeña.
O2: Oxígeno diatómico.
OMS: Organización Mundial de la Salud.
PAAF: Punción y aspiración con aguja fina.
PaO2: Presión parcial de oxígeno en sangre arterial.
PEEP: Presión positiva al final de la espiración.
PET-TC: Tomografía por emisión de positrones.
PM: Materia particulada.
PPA: Adenocarcinoma invasivo predominante papilar.
PPO: postoperatorio.
PTH: Hormona paratiroidea.
PVR: Resistencia vascular pulmonar.
QT: Quimioterapia.
RT: Radioterapia.
RVS: Resistencia vascular sistémica.
SCC: Carcinoma escamoso.
SCLC: Carcinoma pulmonar de célula pequeña.
SDRA: Síndrome de distres respiratorio del adulto.
SG: Supervivencia global.
SIADH: Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética.
SNC: Sistema nervioso central.

SPA: Adenocarcinoma invasivo predominante sólido.
SPND: Síndrome post neumonectomía derecha.
SPNI: Síndrome post neumonectomía izquierda.
TBC: Tuberculosis.
Tc: Tomografía computarizada.
Tc99M: Pertecnetato.
TCAR: Tomografía de alta resolución.
TDL: Tubo endotraqueal de doble luz.
TEMLA: Linfadenectomía extendida mediastínica transcervical.
TEP: Tromboembolia Pulmonar.
TKI: Inhibidor de tirosinquinasa.
TLC: Capacidad pulmonar total.
TNM: Sistema de estadificación del cáncer (T: Tumor, N: Ganglios, M: metástasis).
tPA: Activador tisular del plasminógeno.
TTF1: Factor tiroideo de transcripción 1.
TTPA: Tiempo de tromboplastina parcial activado.
UCI: Unidad de cuidados intensivos.
UE: Unión Europea.
UK: Reino Unido.
V/Q: Ventilación/Perfusión.
VAMLA: Linfadenectomía mediastínica videoasistida.
VATS: Cirugía torácica videoasistida.
VM: Ventilación mecánica.
VO2: Cantidad máxima de oxígeno.
VPH: Vasoconstricción pulmonar hipóxica.
VPN: Valor predictivo negativo.
VPP: Valor predictivo positivo.
VUP: Ventilación unipulmonar.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 CÁNCER PULMONAR

1.1.1 EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE PULMÓN

El cáncer pulmonar es aún hoy una entidad oncológica con gran incidencia mundial.⁽²⁾ Confiere la mayor mortalidad de causa neoplásica entre la población masculina y se encuentra entre las cuatro más mortales y frecuentes en la población femenina.^(2,3,4) Según la incidencia la tasa de mortalidad global es de 0.86/100.000 personas.⁽¹⁾ Aproximadamente 4 millones de personas mueren anualmente de enfermedades atribuibles al tabaco, y este número se prevé que aumente a 8,4 millones para el año 2020.⁽⁵⁾

En la génesis del cáncer pulmonar intervienen múltiples factores; estos pueden dividirse en extrínsecos e intrínsecos. Se consideran los extrínsecos como aquellos a los que el individuo está expuesto y que serían modificables por ejemplo agentes utilizados en el medio laboral, o aquellos medioambientales.

Los intrínsecos básicamente hacen referencia a factores genéticos o biológicos de difícil control y que intervienen en ausencia de exposición a agentes externos que pudieran promover la génesis tumoral.

La contaminación del aire es un factor extrínseco relacionado con la incidencia de cáncer pulmonar que posee significancia estadísticamente probada. Raaschou-Nielsen y colaboradores⁽⁶⁾, certifican en su metaanálisis para efectos de la contaminación del aire realizado en Europa y publicado en el 2013.

Este estudio mostró una asociación estadísticamente significativa entre el riesgo de cáncer de pulmón y las partículas de materia con medida inferior a 10 μm (PM10). (Hazard ratio (HR) CI 1.22 (95% 1,3-1,45) por 10 $\mu\text{g}/\text{M}^3$).⁽³⁾

En el mismo estudio se observó que los mismos incrementos de PM10 y PM2.5 se asociaron con razones de riesgo para los adenocarcinomas de pulmón de 1,51 (IC del 95% 1.10 a 2.8) y 1,55 (IC 95% 1.5 a 2.29), respectivamente.⁽³⁾

El estado del aire exterior de la mayoría de las ciudades desarrolladas ha llegado a un punto tal, que en octubre de 2013, la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC) clasificó la contaminación del aire exterior como carcinógeno para los humanos (Grupo 1).⁽⁶⁾

Por lo tanto, se establece como tesis que este incremento en la tasa de cáncer pulmonar vendría de la mano de un aumento en los factores extrínsecos dentro de los cuales no solo está la contaminación del aire no también el incremento en el hábito tabáquico en ciertos grupos de la población.⁽⁷⁾

1.1.1.1 INCIDENCIA

Al estudiar el cáncer de pulmón en el continente europeo, se describió también un incremento de la incidencia y la mortalidad por cáncer a finales de 1980, que posteriormente se redujo en un $\sim 10\%$ hasta la década de 2000. Los principales componentes de estas tendencias favorables de disminución en la población mayormente masculina, fueron la instauración de medidas preventivas relacionadas con el tabaco traduciéndose en una caída en la incidencia del cáncer pulmonar y de otros tumores relacionados con uso del tabaco.⁽⁴⁾

Concretamente respecto al cáncer de pulmón se estimaron para España las proyecciones entre los años 2008 y 2022, tomando como referencia los datos entre 1998 a 2007, y en estas las tasas de incidencia por cáncer de pulmón en hombres experimentarán una disminución constante de 69,57 a 58,49/100.000 hombres y en la población femenina aumentará para el mismo periodo de 6,99 a 10,58/100.000 mujeres, entre los años 1998 al 2022.⁽⁸⁾

Otros estudios como el EUCAN (2013) estimaron para el cáncer pulmonar la incidencia Europea en la mujer en 26.1/100.000 habitantes. Esto traduce que en las mujeres por

primera vez la mortalidad por cánceres de pulmón y mama serían equivalentes⁽²⁾, a este respecto en España se sitúa hoy como la cuarta causa de muerte, después del cáncer de Mama, Colon y Útero.^(1,9)

En la población masculina, la máxima incidencia fue descrita entre 1995 y 1999, con una tasa de 76.5/100.000 hombres, decreciendo de forma progresiva y sostenida en los años posteriores y hasta la actualidad situándose en 37.2/100.000 hombres (2013).

Durante el año 2013 solo en Estado Unidos de América se diagnosticaron 228,190 nuevos casos de cáncer pulmonar, que se tradujeron en 159,480 muertes.⁽¹⁰⁾ En países como Grecia representa hasta el 23.5% de las muertes de origen oncológico.

1.1.1.2 MORTALIDAD

Un tipo de cáncer pulmonar frecuentemente diagnosticado es el carcinoma pulmonar de célula no pequeña (NSCLC) el cual se encuentra en estadio localmente avanzado (IIIa) hasta en el 25% de los casos al momento del diagnóstico, con una tasa de supervivencia a los 5 años para ese estadio que oscilaría entre el 14 y el 24% por lo que permanece patente como problema de salud pública.

El estudio GLOBOCAN(2013)^(9,11) menciona que la mortalidad por cáncer de pulmón en el mundo está en 29,4 para hombres, variando desde 39,4 en los países más desarrollados a 4,9 a los menos desarrollados.

En el estudio EUCAN (2013) se calculó para España la tasa de mortalidad global estandarizada por edad y se estimó para ese año en 37.1/100.000 en hombres y en 13.9/100.000 para las mujeres, otros autores describen para la mujer una tasa de mortalidad de hasta 19/100.000 habitantes en países desarrollados, que contrasta con 10/100.000 en países menos desarrollados⁽¹⁾ En la población femenina de España, se proyecta para el año 2015 que la mortalidad por cáncer pulmonar llegará a 7.1/100.000 mujeres, un valor que es inferior al compararlo con países como Francia 12.8, Alemania 14.8 y UK. 21.9 /100.000(7,11) y estos a su vez inferiores a la tasa en EEUU.

La mortalidad en Europa por cada 100.000 habitantes se sitúa alrededor de 42,4 de media,

con la más alta en Hungría de 73,2, seguidas de Bélgica con 50,4, y Polonia con 61,3. Las más bajas corresponden a Suecia con 19, Chipre con 21,3 e Irlanda con 29,3. En el Reino Unido significa el 5.6% del total de fallecimientos, o unos 30.000 pacientes al año y en el año 2012 los fallecidos por cáncer pulmonar en Europa fueron 353.000 de 1.7 millones de muertes totales, convirtiendo a esta entidad en la de mayor relevancia.^(7,8,12,13,14)

Acorde con M. Bernal⁽⁸⁾, en España la mortalidad se incrementará de 6,07 a 9,18/100.000, de igual forma la prevalencia seguirá la misma tendencia, incrementándose desde 11,57 hasta 18,75/100.000 alcanzando las cifras más altas en la historia del cáncer de pulmón en mujeres. Tomando como ejemplo la provincia de Aragón de entre todas las provincias de España, la mortalidad disminuirá de 61,67 a 51,95/ 100.000 y en cambio la prevalencia se incrementaría desde 89,52 a 88,45/100000 para el año 2022.⁽⁸⁾

Por tanto la situación en España estuvo para el año 2008 en la categoría media-alta con tasas de 44,3/100.000 y ligeramente más elevadas en la comunidad de Aragón con una mortalidad de 57,41/100.000 habitantes respecto a los países europeos.

Fuera de España y en la actualidad, las proyecciones en Europa son similares, mostrando que el persistente aumento de la mortalidad en las mujeres de la Unión Europea (UE), la mayoría provenientes de Europa del oeste (en particular Francia, España y Suiza) y Europa Central / Oriental, refleja el diferente patrón de consumo de tabaco entre hombres y mujeres durante los últimos años. Como resultado de estas conductas, la incidencia, mortalidad y prevalencia ajustadas en la población masculina europea ha bajado (exceptuando países como Portugal y Rumania), observándose en algunos países incremento en el sexo femenino secundario a la adopción de conductas de riesgo.^(4,12,15,16) Sin embargo, este incremento en la Comunidad Europea no es homogéneo; resulta más notable en países como Hungría, Francia y España en comparación con Holanda y Reino Unido en donde la tendencia parece haber alcanzado una meseta. Por lo anteriormente descrito se ha previsto un aumento persistente de la mortalidad por cáncer de pulmón en las mujeres de la UE, para llegar a una tasa de 14,0 / 100 000 en 2015.^(4,7,9,13)

Coincidiendo con observaciones realizadas en el Reino Unido se puede decir que la disminución en la esperanza de vida por año entre los fumadores actuales en comparación con los que nunca han fumado es de 0,10 años.^(3,17) Y se podría obtener una ganancia en esperanza de vida de hasta 10 años en los adultos que abandonan el tabaquismo en comparación con los fumadores activos.

1.1.1.3 TABAQUISMO

Respecto al consumo del tabaco en el momento actual, en España podemos decir que se ha alcanzado el nivel más bajo de los últimos 20 años, ya que solo uno de cada 4 mayores de 18 años, fuma⁽⁸⁾, podemos citar cifras Españolas de mediados de la década de los ochenta en la que se describe un porcentaje de tabaquismo activo de 18.8% para las mujeres y 59% para los hombres. Las cifras mas actuales para ciertas áreas de España son de un 29.7% para hombres y un 24.6% para mujeres (Andalucía) o 40.8% y 42.7% respectivamente (Aragón).^(5,8,18)

Fue con el afán de controlar el tabaquismo y para obtener una imagen global de este problema en España se realizó la encuesta de conductas de salud en escolares allá por los años 2002-2003, y dentro de los resultados se observó que durante el período 1987-2001 el tabaquismo en general había pasado del 55 al 42,1%. Pero en los datos referidos al genero femenino, se había producido el efecto contrario, un aumento del 23 al 27,2%. Preocupa especialmente que el aumento se dio en las mujeres con edades comprendidas entre los 16 y los 24 años. La prevalencia como grupo fue del 42,7%, siendo esto superior a la de los hombres del mismo rango de edad (40,8%).⁽⁸⁾Esta encuesta situó la edad de inicio para el consumo de tabaco en España en 13,1 años, con un consumo medio diario de 7,4 cigarrillos, y tendiendo a ser el consumo cada vez en edades menores a 13 años.

En el año 2012 se describió que en Europa el 32% de los hombres y el 24% de las mujeres eran fumadores activos, el 26% de los hombres y 17% de las mujeres ex fumadores, y no fumadores el 51%. Para ese año en España el 32% de la población era fumadora⁽¹⁾, el incremento es claro.

En los Estados Unidos de Norte América la historia no es distinta, un estudio epidemiológico ha confirmado los datos recogidos en el análisis de la cohorte de los médicos del Reino Unido. En este estudio los autores obtuvieron historias clínicas de 113 752 mujeres y 88 496 hombres fumadores y ex fumadores que fueron entrevistados entre 1997 y 2004. Estos datos se relacionaron con las causas de las muertes que se produjeron a finales del año 2006 (8.236 muertes en mujeres y 7,479 en hombres). La tasa de muerte por cualquier causa entre los fumadores al momento del análisis era aproximadamente tres veces mayor al compararlo con pacientes que nunca habían fumado. Los coeficientes de riesgo para las mujeres y los hombres fueron 3,0 (IC del 99% 2.7 a 3.3) y 2.8 (99% IC 02/04 a 03/01), respectivamente.^(2,3,17) Al comparar el riesgo relativo de muerte por cáncer

pulmonar en mujeres fumadoras contra no fumadoras, en tres fechas distintas (1960-1980-2013) se halló que el riesgo varió de 2.73 a 12.65 y finalmente a 25.66 respectivamente.⁽¹⁷⁾

1.1.2 CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER DE PULMÓN Y CONSIDERACIONES RESPECTO A LA ANATOMÍA PATOLÓGICA

Debido a la rápida evolución en el campo del cáncer pulmonar, sobre todo en el ámbito molecular, el disponer de una clasificación oncológica pulmonar proporciona una herramienta muy necesaria para el diagnóstico patológico, la atención del paciente, y también para los ensayos clínicos.

El 1999 la Organización Mundial de la Salud (OMS) introdujo una clasificación para el cáncer pulmonar, promovida especialmente por patólogos⁽¹⁹⁾, en esta se incluía por ejemplo el término de adenocarcinoma de categoría o subtipo mixto. El siguiente cambio ocurrió tiempo después, en el año 2004, enfocado en esta ocasión en un esfuerzo multidisciplinario que involucró médicos, radiólogos, biólogos moleculares, y cirujanos, conjugando así los aspectos clínicos, moleculares, diagnósticos y radiológicos. Existen varias diferencias importantes en esta última clasificación en comparación con la previa.

Los principales cambios en las revisiones de 1999/2004 (Tabla 1) según la clasificación de Organización Mundial de la Salud (OMS) fueron la omisión del término carcinoma bronquiolo alveolar (BAC) y la abolición de la categoría de adenocarcinoma de subtipo mixto.⁽²⁰⁾

No fue hasta el año 2011 cuando con el patrocinio de la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón (IASLC), la American Thoracic Society (ATS) y la European Respiratory Society (ERS) que se publica una nueva clasificación de adenocarcinoma de pulmón. Un punto importante en esta nueva clasificación del cáncer pulmonar es el enfoque diagnóstico y terapéutico personalizado en el que se considera la histología, la genética y la gestión cuidadosa del tejido de biopsia no sólo para el diagnóstico, sino también para los estudios moleculares, por ejemplo la determinación de EGFR y otras alteraciones en todo adenocarcinoma pulmonar.^(21,22,23)

Comparación de la Clasificación para pequeñas biopsias-Citología (IASLC / ATS / ERS) y OMS 2004	
(Incluyendo nuevos términos para el carcinoma de células pequeñas, LCNEC, Carcinoma adenoescamoso, y Carcinoma sarcomatoide).	
Clasificación OMS 2004	Clasificación de pequeñas biopsias-Citología (IASLC / ATS / ERS)
Carcinoma de célula pequeña	<i>Carcinoma de célula pequeña.</i>
LCNEC	<i>NSCLC con morfología y positividad molecular NE, posible LCNEC.</i>
LCNEM	<i>NSCLC NE con morfología (+) y marcadores (-). Fallo en demostrar por tinción diferenciación NE, pero se sospecha LCNEC.</i>
Carcinoma Adenoescamoso	<i>Morfología escamosa y patrones de adenocarcinoma presentes. NSCLC-NES, el componente mixto hace pensar en adenoescamoso.</i>
Sin clasificación de la OMS	<i>Ausencia de morfología escamosa o patrones de adenocarcinoma pero inmunotinciones favorecen componentes glandular y adenocarcinoma por separado. NSCLC-NES, matizando la interpretación de la inmunohistoquímica y las tinciones. Esto podría representar el carcinoma adenoescamoso.</i>
Carcinoma Sarcomatoide	<i>NSCLC con huso y / o carcinoma de células gigantes (mencionar la presencia de adenocarcinoma o carcinoma escamoso).</i>
Abreviaciones: IASLC / ATS / ERS, Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón / American Thoracic Society / European Respiratory Society, LCNEC: Carcinoma Neuroendocrino de célula grande, LCNEM: Carcinoma Neuroendocrino con morfología de célula grande, NE: Neuroendocrino, NES: No especificado.	

Tabla1.⁽⁵⁴⁾Comparación para pequeñas biopsias y citología entre la Clasificación de la Neoplasia Pulmonar según la OMS (2004) y la Clasificación de la IASLC/ATS/ERS.

En el pasado, los carcinomas de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) se agruparon sin considerar la tipificación histológica más específica, recientemente esto ha cambiado. La identificación de mutaciones de EGFR el y reordenamiento ALK (vistos casi exclusivamente en adenocarcinomas (ADK) son deseables de realizar y clínicamente relevantes en lesiones sugestivas de ser ADK, NSCLC-NES (Carcinoma pulmonar de células no pequeñas no bien diferenciado). Lo anterior tiene una traducción en la clínica; como ejemplo citaré la diferencia en la respuesta al perimetrexed en los adenocarcinomas en comparación con los carcinomas de células escamosas, los cuales a su vez responden a gemcitabina y que como ya comentamos previamente no son candidatos para es tratamiento con Bevacizumab.^(19,20,23)

Tras la revisión, los adenocarcinomas preinvasivos como los Noguchi tipo A y tipo B se han clasificado como adenocarcinoma in situ (AIS), mientras que la mayoría de los casos de tipo C como adenocarcinoma mínimamente invasivo (MIA) o se describe al adenocarcinoma invasivo tipo lepidico. En la nueva clasificación, los tumores anteriormente considerados como BAC (Bronquio Alveolares) se traducen en un espectro

amplio y variado de entidades con diverso comportamiento clínico como: adenocarcinoma in situ (AIS), adenocarcinoma mínimamente invasivo (MIA), adenocarcinoma predominante lepidico, adenocarcinoma invasivo abiertamente con un componente lepidico, y el adenocarcinoma mucinoso invasivo.^(23,24) (Tabla 2).

Clasificación IASLC / ATS / ERS del Adenocarcinoma Pulmonar en Especímenes de Resección
<p>Lesiones Preinvasivas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hiperplasia adenomatosa atípica. • Adenocarcinoma in situ (≤ 2 cm, anteriormente BAC solitario). • No mucinoso. • Mucinoso. • Mixto mucinoso / no mucinoso.
<p>Adenocarcinoma Mínimamente Invasivo (≤ 2 cm de tumor lepidico predominante con ≤ 5 mm de invasión)</p> <ul style="list-style-type: none"> • No mucinoso. • Mucinoso. • Mixta mucinoso / no mucinoso.
<p>Adenocarcinoma Invasivo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patrón lepidico predominante (anteriormente BAC no mucinoso con > 5 mm de invasión). • Predominantemente Acinar. • Predominantemente papilar. • Predominantemente Micropapilar. • Predominantemente solido con producción de mucina.
<p>Variantes de Adenocarcinoma Invasivo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adenocarcinoma mucinoso invasivo (incluyendo BAC anteriormente mucinoso). • Coloide. • Fetal (bajo y alto grado). • Entérico.
<p>Abreviaturas: BAC, carcinoma bronquioloalveolar; IASLC / ATS / ERS, Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón / American Thoracic Society / European Respiratory Society.</p>

Tabla2.⁽⁵⁴⁾Clasificación del adenocarcinoma de pulmón en los especímenes de resección según la IASLC / ATS / ERS

Un diagnóstico patológico exacto y completo de cáncer de pulmón será difícil, si no imposible, si la muestra contiene sólo unas pocas células tumorales. En muestras de biopsias bronquiales que contienen NSCLC, el contenido promedio de tumor es sólo alrededor del 20-25%, y entre 33% y 50% de los fragmentos de tejido tomadas contiene ningún tumor en absoluto.⁽³⁹⁾

Además de la clasificación de las neoplasias pulmonares (Tabla 2 y 3), también se clasifican según el grado de diferenciación tisular en: carcinoma bien diferenciado (G1), moderadamente diferenciado (G2), pobremente diferenciado (G3) o mal diferenciado (G4). A mayor grado de diferenciación menor el grado de agresividad.

1.1.2.1 ADENOCARCINOMA PULMONAR^(40,41)

Es el tipo histológico de cáncer de pulmón más frecuente en mujeres y en no fumadores (42% de todos los tumores pulmonares). Presenta un crecimiento más lento que los carcinomas epidermoides y puede contener una mezcla heterogénea compleja de patrones histológicos (acinar, lepidico, papilar, micropapilar, mucinoso) con predominio de alguno de ellos. Puede asociarse a lesiones cicatriciales antiguas, sobretodo a TBC (scar cancer).

Deriva del epitelio glandular bronquial y de bronquios subsegmentarios, por lo que suele presentarse en forma de masa periférica con infiltración pleural. Los adenocarcinomas bien diferenciados presentan elementos glandulares y los poco diferenciados aparecen como masas sólidas con escasas glándulas productoras de mucina.

Las positividad para las tinciones inmunohistoquímicas varía en función del subtipo y el grado de diferenciación: EMA, CEA, CK7, CAM 5.2. El 80% de los adenocarcinomas proviene de lo que se conoce como unidad respiratoria funcional, que es también el sitio en el que se sintetiza el factor de transcripción tiroidea 1, razón por la que un alto porcentaje (80-85%) son positivos para el TTF-1.⁽³⁵⁾

El tipo lepidico se origina bronquiolos terminales o de las paredes alveolares y tiene poca relación con el tabaco. Puede presentarse como un nódulo único, o de forma multicéntrica similar a una neumonía. Las células epiteliales que lo forman, entre cilíndricas y cuboides, recubren toda la superficie del alveolo y pueden formar ramificaciones dentro del espacio alveolar (Figura 9). Puede presentar abundante secreción de tipo mucinoso.

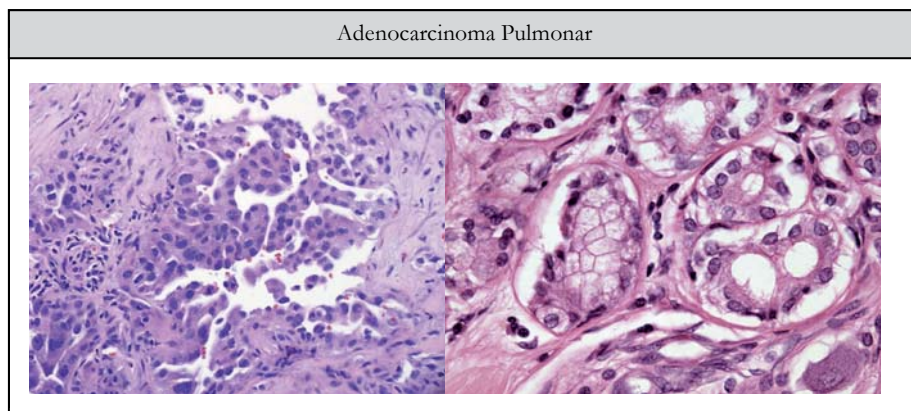


Figura 3. Imagen histológica de Adenocarcinoma Pulmonar con tinción de Hematoxilina/Eosina y PAS.

1.1.2.2 CAMBIOS CONCEPTUALES Y FUNDAMENTALES EN LA NUEVA CLASIFICACIÓN DEL ADENOCARCINOMA.^(20,25)

1. Los conceptos de AIS y MIA, propuestos para la lesión de adenocarcinoma pequeña y solitaria (≤ 3 cm) con un patrón lepidico que o bien carece de invasión o muestra solamente pequeños focos de invasión $\leq 0,5$ cm de profundidad. Se consideran entidades con una supervivencia libre de enfermedad a los 5 años tras a la resección completa, cercana al 100%.
2. El término adenocarcinomas invasivo "subtipo mixto" se suprimió, ahora se clasifica de acuerdo a su subtipo predominante. Las proporciones de cada uno de los subtipos histológicos se estiman de manera semicuantitativa y un patrón predominante es designado.
3. Se propone el término "adenocarcinoma predominante lepidico" para el los tumor no mucinoso anteriormente clasificado como BAC no mucinoso.
4. El adenocarcinoma micropapilar se introduce como un subtipo histológico relevante pues se ha demostrado que es un tumor de pronóstico reservado.
5. Los tumores anteriormente clasificados como BAC mucinoso están reclasificados en AIS o MIA mucinoso o adenocarcinoma mucinoso invasivo; debido a que un alto porcentaje de estos tumores tienen mutaciones KRAS, que a menudo carecen de expresión de TTF-1. La tomografía computarizada (TC) muestra con frecuencia nódulos de consolidación con broncograma aéreo que son suelen tener distribución multinodular y multilobar.
6. Los tumores de células claras y el adenocarcinoma en anillo de sello se discontinúan como subtipos principales ya que son cambios citológicos factibles de ocurrir en múltiples patrones histológicos de adenocarcinoma.

1.1.2.2.1 Hiperplasia Adenomatosa Atípica (HAA)

La HAA es una proliferación localizada de células con ligera o moderada atipia que tapizan los alveolos y ocasionalmente los bronquiolos respiratorios. El resultado son lesiones periféricas generalmente menores de 1 cm y sin otras lesiones pulmonares subyacentes. Se ha publicado para este tipo de lesiones una incidencia de un 2,8 % en la población general y con un 6,6 % entre las personas mayores de 60 años. Se manifiesta en la TC de Tórax como un nódulo pulmonar en vidrio deslustrado sin componente sólido y persistente a pesar de tratamiento antibiótico. Actualmente no se considera tributaria de tratamiento oncológico y la resección es curativa.⁽²⁶⁾

1.1.2.2.2 Adenocarcinoma In Situ (AIS)

El AIS se añade al grupo de lesiones preinvasivas junto con hiperplasia adenomatosa atípica (Tabla 3). Y se define como un adenocarcinoma localizado de pequeña dimensión (< 2 cm). Que consta de neumocitos neoplásico que crecen a lo largo de estructuras alveolares preexistentes (crecimiento lepidico), y que además carece de invasión estromal, vascular, o pleural.

En la pieza de resección no debe haber patrones papilares o micropapilares, y las células tumorales intraalveolares estarán ausentes. El AIS es típicamente no mucinoso, que consta de neumocitos de tipo II y / o células de Clara pero han ocurrido extraños casos de AIS mucinoso.

El AIS y el MIA se detectan radiológicamente como una lesión pequeña y redondo en forma de vidrio despulido (GGO) con un margen relativamente claro en la TC de tórax de alta resolución. Cuando no se puede objetivar un componente sólido en la GGO, la mayoría termina siendo AIS. Podemos considerar que estas lesiones son de tipo de adenocarcinoma lepidico en etapa temprana, y que no mostrarían recurrencia tras de la resección completa, así pues, la supervivencia libre de enfermedad para estos subtipos sería del 100% a los 5 años.^(20,24,27,28)

1.1.2.2.3 Adenocarcinoma Mínimamente Invasivo (MIA)

Si la lesión posee un patrón predominantemente lepidico pero algunos focos de invasión están presente y las medidas en cualquier foco de invasión es <5 mm, se da un diagnóstico de ADK mínimamente invasiva (MIA).El ADK/MIA por lo general no suele ser mucinoso pero puede serlo (raro) (ERS 2015).

El adenocarcinoma predominante lepidico (LPA) consiste en una proliferación de células neumocíticas, que crecen a lo largo de la superficie de las paredes alveolares similares a la morfología definida en el apartado de AIS y MIA. El término "adenocarcinoma con patrón lepidico" correspondería en algunos casos con el anteriormente conocido como "adenocarcinoma con características bronquioloalveolares."⁽²⁸⁾

En un patrón lepidico (LPA), la invasión se define como subtipos histológicos es decir (acinar, papilar, micropapilar, y / o sólidos) y / o estroma miofibroblástica asociado con las células tumorales invasoras. Si el tumor invade los vasos linfáticos, vasos sanguíneos, pleura o si hay necrosis, no puede diagnosticarse como MIA.⁽²⁸⁾

Para que sea considerado adenocarcinoma invasivo debe existir un foco de más de 5 mm de invasión en su mayor dimensión.

Adenocarcinomas de tipo lepidico no invasivos e invasivos consiste en tres subtipos: AIS, MIA y LPA. El diagnóstico diferencial de adenocarcinoma predominante lepidico en lugar de MIA se establece si el cáncer invade los vasos linfáticos, vasos sanguíneos, o pleura o si contiene necrosis tumoral.⁽²⁰⁾ La medición del componente invasivo de MIA debe incluir los subtipos histológicos que infiltran el estroma miofibroblástico.

Para llegar al diagnóstico de MIA o AIS es necesaria una biopsia quirúrgica que implique la resección completa de la lesión.

1.1.2.2.4 Adenocarcinoma Invasivo (AI)

El adenocarcinoma invasor representa más del 70% a 90% de los adenocarcinomas de pulmón resecados quirúrgicamente. Este tumor suele consistir en una mezcla heterogénea y

compleja de los patrones histológicos por lo que se clasifican según el componente predominante mencionando el porcentaje de cada subtipo, en vez de utilizar la categoría de adenocarcinoma de subtipo mixto.

La secuencia probable de la carcinogénesis sería de AAH a adenocarcinoma invasivo, se postula al LPA como la etapa siguiente al MIA.

Nakamura., et al, menciona para el LPA que entre el 71,9 y el 93,8% se encuentran libre de enfermedad y la supervivencia global a los 5 años varió del 86 al 100%. Otros mencionan para los lepidicos una supervivencia libre de enfermedad de 86% a 90% a los 5 años.^(20,27)

1.1.2.2.5 Adenocarcinoma Invasivo Predominante Acinar (APA)

La tasa de supervivencia libre de enfermedad (DFS) a 5 años después de la resección de un APA ha oscilado entre el 54-84%, y las de supervivencia global (SG) a 5 años varió desde 67 hasta 81,2%. Estas tasas, por lo tanto, parecen peores que las de LPA y además es destacable que el pronóstico de los pacientes este subtipo suele ser peor en los tumores que presentan un componente cribiforme.⁽²⁴⁾

1.1.2.2.6 Adenocarcinoma Invasivo Predominante Papilar (PPA)

La tasa de DFS a 5 años después de la resección de un PPA oscila entre 56,1 hasta 83%, y la de SG a 5 años varía desde 71 hasta 74,7%. Este subtipo es el subtipo más común que se describe en la mayoría de los informes de los países de Asia hasta la fecha.⁽²⁴⁾

1.1.2.2.7 Adenocarcinoma Invasivo Predominante Micropapilar (MPA)

La tasa de DFS a 5 años después de la resección del MPA puede variar de 0 a 67%, y la de SG a 5 años esta entre 38% y hasta el 62%.⁽²⁴⁾

1.1.2.2.8 Adenocarcinoma Invasivo Predominante Solido (SPA)

La tasa de DFS a 5 años después de la resección de SPA oscila desde 43,3 hasta 70%, y de SG a 5 años varió desde 39 hasta 58%.⁽²⁴⁾

1.1.2.2.9 Adenocarcinoma Mucinoso Invasivo

Los adenocarcinomas mucinosos invasivos tienen células tumorales con una morfología de célula columnar con abundante mucina intracitoplasmática. Al igual que los tumores no mucinosos, pueden mostrar la misma mezcla heterogénea de crecimiento lepidico, acinar, papilar, micropapilar, además de componente de crecimiento sólido. Estos tumores muestran una fuerte correlación con mutación KRAS y ausencia de mutaciones de EGFR.⁽²⁹⁾

Este tipo de tumor además muestra una propensión a ser multicéntrico, multilobar e incluso bilateral. Por esta razón, se debe hacer la correlación clínica y radiológica para excluir tumores primarios en estos lugares.⁽²⁴⁾

Otro cambio significativo es en la definición de ADK de patrón- sólido es que ahora también se define alternativamente como un NSCLC indiferenciado, que expresa marcadores (TTF1 o napsina A) en la tinción IHQ. Esto también ha tenido un impacto en el diagnóstico de carcinoma de células grandes. Y el cambio que incluye la reclasificación de los tumores que anteriormente llamados “bronquioalveolares mucinosos” a la categoría de ADK, como ADK mucinosos invasivos y la eliminación de una serie de otras variantes.

La mayoría de los subtipos de adenocarcinoma pueden albergar mutaciones de tipo EGFR y KRAS, así como reordenamiento del ALK. La mutación de EGFR se encuentra con mayor frecuencia en los adenocarcinomas de tipo no mucinoso con un patrón predominante lepidico o papilar.⁽³⁰⁾

En los adenocarcinomas predominantes sólidos hay una tendencia a las mutaciones de KRAS.^(29,31)

El reordenamiento de ALK ha sido principalmente asociado con un patrón acinar, morfología cribiforme, y características de células en anillo de sello, en particular aquellos con coexpresión de TTF-1 y p63.

Hay varias formas en que la clasificación del 2011 para adenocarcinoma puede tener un impacto en la estadificación TNM. En primer lugar, puede ayudar en la comparación de las características histológicas de múltiples adenocarcinomas de pulmón para determinar si son metástasis intrapulmonar frente primarias separadas.

El uso de subtipificación histológica completa junto con otras características histológicas se ha demostrado que tienen buena correlación con los análisis moleculares y comportamiento clínico.

Los datos existentes ya sugieren que esto se puede aplicar a la TC, así como la evaluación patológica de estos tumores. Es posible que esto signifique cambios en futuras ediciones del TNM, se proyecta una nueva clasificación en el año 2015.

1.1.2.3 CARCINOMA DE CÉLULAS GRANDES^(40,41)

Probablemente en esta categoría es en la que se encuentra el mayor cambio en la propuesta de 2015. Todas las variantes del carcinoma de células grandes se han eliminado o movido a otras categorías (carcinoma basaloide a carcinoma escamoso, LCNEC a carcinomas neuroendocrinos y carcinomas tipo linfopitelioma (LELC) a "otros carcinomas", mientras que el carcinoma de células claras y carcinoma de células grandes se han eliminado.

Los carcinomas de células grandes morfológicamente indiferenciados, ahora se reclasifican si la IHQ apropiada es positiva; ya sea como ADK sólido o Carcinoma Escamoso no queratinizante. Si la IHQ es negativa o no esta disponible, el diagnóstico de carcinoma de células grandes sigue siendo válido, pero como un diagnóstico que se hará únicamente en los casos en que se haya resecados quirúrgicamente.

Este cambio se formuló, considerando la importancia de la detección de mutaciones blanco en el cáncer pulmonar avanzado, porque un importante estudio de los perfiles de mutación en el cáncer de pulmón mostró que los carcinomas de células grandes comparten perfiles de mutación con otros tipos de cáncer, sobre todo el ADK.⁽³²⁾

Este tipo de neoplasia pulmonar se puede definir como un grupo de tumores pleomórficos que no presentan diferenciación glandular ni escamosa, por lo tanto su diagnóstico se realiza por exclusión. En la nueva clasificación se etiquetan como adenocarcinoma sólido o

carcinoma escamoso no queratinizante ya que corresponderían a carcinomas epidermoides o adenocarcinomas muy indiferenciados. Están formados por células poligonales de gran tamaño, el 50% expresan TTF-1 y presentan tinción positiva para citoqueratinas (Figura 10). En algunos casos existe reactividad para marcadores neuroendocrinos. Representan aproximadamente el 9% de los tumores pulmonares.

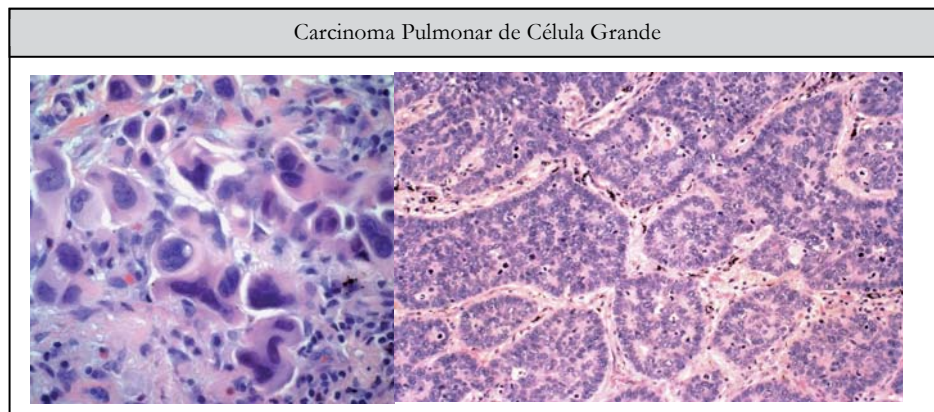


Figura 4. Imagen histológica de Carcinoma Pulmonar de Célula no Pequeña (Grande) con tinción de PAS y Hematoxilina/Eosina.

1.1.2.4 CARCINOMA ESCAMOSO^(40,41)

Este tipo de neoplasia representa el 25% de todos los cánceres pulmonares en mujeres y el 40% en hombres y es el tipo histológico más frecuente y el que presenta una mayor relación con el antecedente de tabaquismo. Su localización suele ser central o en bronquios segmentarios, y se origina en el epitelio bronquial. Sus principales características microscópicas son la formación de queratina en forma de perlas y los puentes intercelulares, esta última característica en los carcinomas bien diferenciados, muchos probablemente derivan de lesiones precursoras del epitelio bronquial (displasia escamosa). (Figura 8)

En las técnicas de IHQ se observa su positividad para citoqueratina y CEA. El 7% expresan TTF-1.

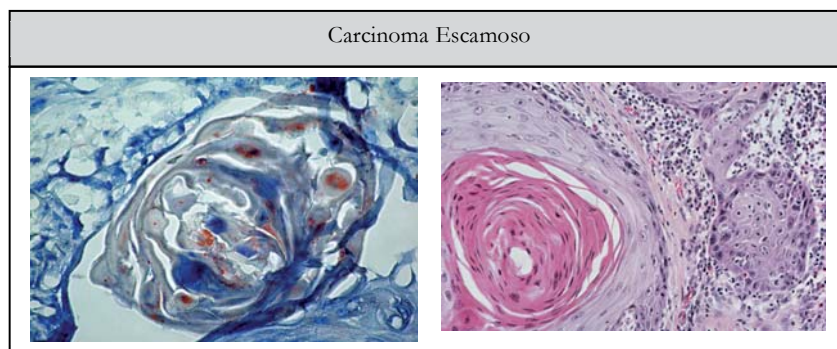


Figura 2. Imagen histológica de Carcinoma Escamoso Pulmonar con tinción de SUDAN III y Hematoxilina/Eosina.

1.1.2.5 CARCINOMAS SARCOMATOIDES

Los criterios para el diagnóstico en especímenes de resección de estos tumores raros no han cambiado. Al menos el 10% del tumor debe mostrar células fusiformes pleomórficas, o carcinoma de células gigantes, y se hace hincapié en llamar a estos "carcinomas pleomórficos", como un término colectivo para todos los casos que no sean el excepcionalmente raro carcinosarcoma y blastoma pulmonar.

Carcinomas pleomórficos son neoplasias universalmente agresivas que suelen ser resistentes a la quimioterapia⁽³³⁾; por lo general tienen componentes de SCC o componentes de ADK, pero pueden existir en forma pura como pleomórfico, carcinoma de células fusiformes o de células gigantes. Aunque los componentes pleomórficos de un tumor pueden expresar marcadores IHC asociados con carcinoma escamoso o adenocarcinoma, no hay ninguna propuesta para reclasificar por lo que la clasificación de estos tumores sigue siendo morfológica.

1.1.2.6 TUMORES NEUROENDOCRINOS

En la clasificación de 2004, los cuatro tumores neuroendocrinos principales se dispersaron en tres categorías diferentes. Desde 2015, el carcinoma de célula pequeña, LCNEC y los tumores carcinoides (típicos y atípicos) se encuentran en la misma categoría. Los criterios de diagnóstico para estos tumores neuroendocrinos siguen siendo los mismos.

El carcinoma pulmonar de célula pequeña, es un carcinoma neuroendocrino altamente maligno que comprende en su mayoría células tumorales relativamente pequeñas con poco citoplasma, lo que lleva al característico "moldeo" de núcleos sin rasgos o finamente granulares, al menos en ciertos tipos de muestra.

Una novedad interesante es el hallazgo de SCLC en muestras de biopsia de repetición de alrededor de 14.2% de los pacientes que recaen después del tratamiento de un ADK con EGFR mutado por un agente de tipo EGFR-TKI⁽³⁴⁾. El mecanismo de esta transformación no se conoce pero puede deberse a la aparición de clones resistentes pre-existentes de SCLC en el tumor.

El carcinoma neuroendocrino de célula grande (LCNEC) suele ser morfológicamente muy diferente de SCLC; las células son más grandes con abundante citoplasma eosinófilo, núcleos vesiculares y núcleos prominentes. La arquitectura organoide (trabéculas, glándulas y rosetas) es habitual y puede imitar un ADK. Rara vez es posible hacer un diagnóstico fiable en pequeñas muestras de biopsia o citología. El diagnóstico requiere la demostración de la diferenciación neuroendocrina, que en la práctica por lo general significa que dos de cada tres inmunotinciones (generalmente cromogranina, sinaptofisina y CD56) deben ser positivos.

Vale la pena señalar que el 50-60% de LCNECs expresan TTF1, especialmente teniendo en cuenta las similitudes morfológicas a ADK.

Los tumores carcinoides son lesiones malignas invasivas que muestran una serie de características histológicas fácilmente reconocibles; arquitectura glandular, Insular o trabecular, en menor grado morfología celular fusiforme. Son mayormente lesiones localizadas en la periferia y no en el arquetoipo, tumor polipoide endobronquial.

Mientras que los tumores carcinoides típicos muestran diseminación ganglionar regional (aproximadamente 10% de los casos) y de forma excepcional metástasis a distancia, los tumores carcinoides atípicos son más agresivos, con un comportamiento similar al carcinoma escamoso, con una tendencia a las metástasis óseas y cerebrales.

El tumor Carcinoides atípico es un tumor muy raro y se distingue de TC por la presencia de necrosis tumoral y / o la identificación de más de dos mitosis por 2 mm² de tumor. En

general, esta distinción sólo puede hacerse en piezas de resección, aunque muy de vez en cuando, la mitosis o la necrosis pueden aparecer en una muestras grandes de biopsia.⁽³⁵⁾

Actualmente el esquema diagnóstico no sólo toma en cuenta el patrón arquitectónico si no también se apoya en el análisis de inmunohistoquímica, haciendo hincapié en ciertas conductas como el realizar siempre que sea posible la pruebas de EGFR en todas las muestras de Adenocarcinoma, como se explica en el siguiente diagrama. (Figura 1.)

Terminología y criterios específicos en Citología Pequeñas Biopsias para Adenocarcinoma, Carcinoma Escamoso, y NSCLC-NES		
<i>Clasificación OMS 2004 Incluyendo Terminología Actualizada del IASLC / ATS / ERS</i>	<i>Morfología y Tinciones</i>	<i>IASLC / ATS / ERS Terminología</i>
Adenocarcinoma Subtipo mixto Acinar Papilar Sólido Micropapilar Lepídico (no mucinoso) Lepídico (mucinoso)	Patrones morfológicos de adenocarcinoma claramente presentes	Adenocarcinoma (describir la presencia de patrones identificables) El adenocarcinoma con patrón lepídico (si puro, agregar nota: no se puede excluir componente invasivo)
Sin considerar la contraparte de la OMS 2004; la mayoría será adenocarcinomas sólidos	Patrones morfológicos de adenocarcinoma no presentes (Apoyados tinciones especiales como TTF-1)	Adenocarcinoma mucinoso invasivo (describir los patrones actuales, el uso de término "adenocarcinoma mucinoso con patrón lepídico" si está presente el patrón lepídico puro) NSCLC-favorable para Adenocarcinoma
Carcinoma de células escamosas	Patrones morfológicos de células escamosas claramente presentes	Carcinoma de células escamosas
Sin la contraparte de la OMS 2004	Patrones morfológicos de células escamosas no presentes (Apoyado con tinciones como p40)	NSCLC a favor de carcinoma de células escamosas
Carcinoma de Célula Grande	No adenocarcinoma, escamosas, o la morfología neuroendocrina o manchas patrón claro	NSCLC-NES*
Abreviaturas: IASLC / ATS / ERS, Asociación Internacional Para El Estudio del Cáncer de Pulmón / American Thoracic Society / European Respiratory Society. NSCLC, Carcinoma Pulmonar de Células no pequeñas; TTF-1, factor 1 de transcripción tiroideo. * NSCLC-NES: Se puede ver no sólo en los carcinomas de células grandes, sino también cuando el componente sólido pobremente diferenciado de los adenocarcinomas o carcinomas escamosos se muestrea pero no expresan marcadores inmunohistoquímicos o mucina.		

Tabla 3. Terminología y criterios específicos en Citología Pequeñas Biopsias para Adenocarcinoma, Carcinoma Escamoso, y NSCLC-NES

1.1.2.7 CARCINOMA INDIFERENCIADO DE CÉLULA PEQUEÑA^(40,41)

Representa el 20-25% de todos los cánceres de pulmón y casi todos ellos están relacionados con uso del tabaco.

Deriva de las células de Kulchitsky del epitelio bronquial, que derivan del neuroectodermo, y son células neuroendocrinas que contienen gránulos neurosecretores.

Se denominan “oat-cell” o “carcinoma de células en avena” debido a que presentan células pequeñas, con escaso citoplasma, núcleos alargados hiper cromáticos y sin nucléolo, similares a los linfocitos (Figura 11). Estos tumores son los más agresivos, suelen ser de localización central, con una elevada tasa de crecimiento celular y desarrollo precoz de metástasis (70% presentes al diagnóstico).

Son positivos para marcadores de IHQ como la sinaptofisina y la cromogranina (en el 10% de los casos no). El 90% expresan TTF-1.

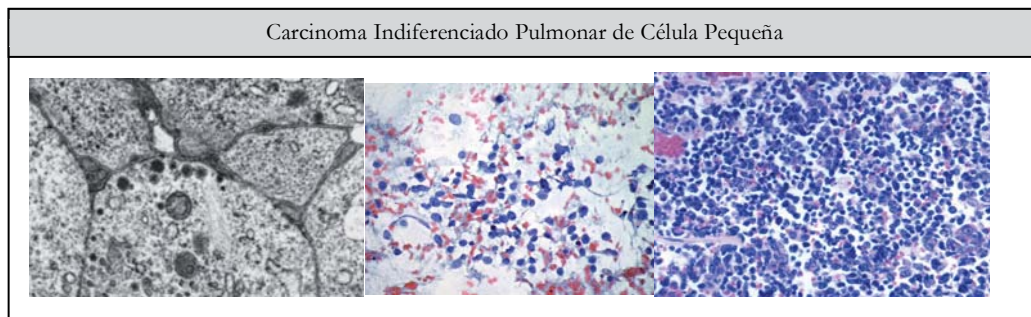


Figura 5. Imagen histológica de Carcinoma Indiferenciado de Célula Pequeña con microscopía electrónica y tinción de Hematoxilina/Eosina.

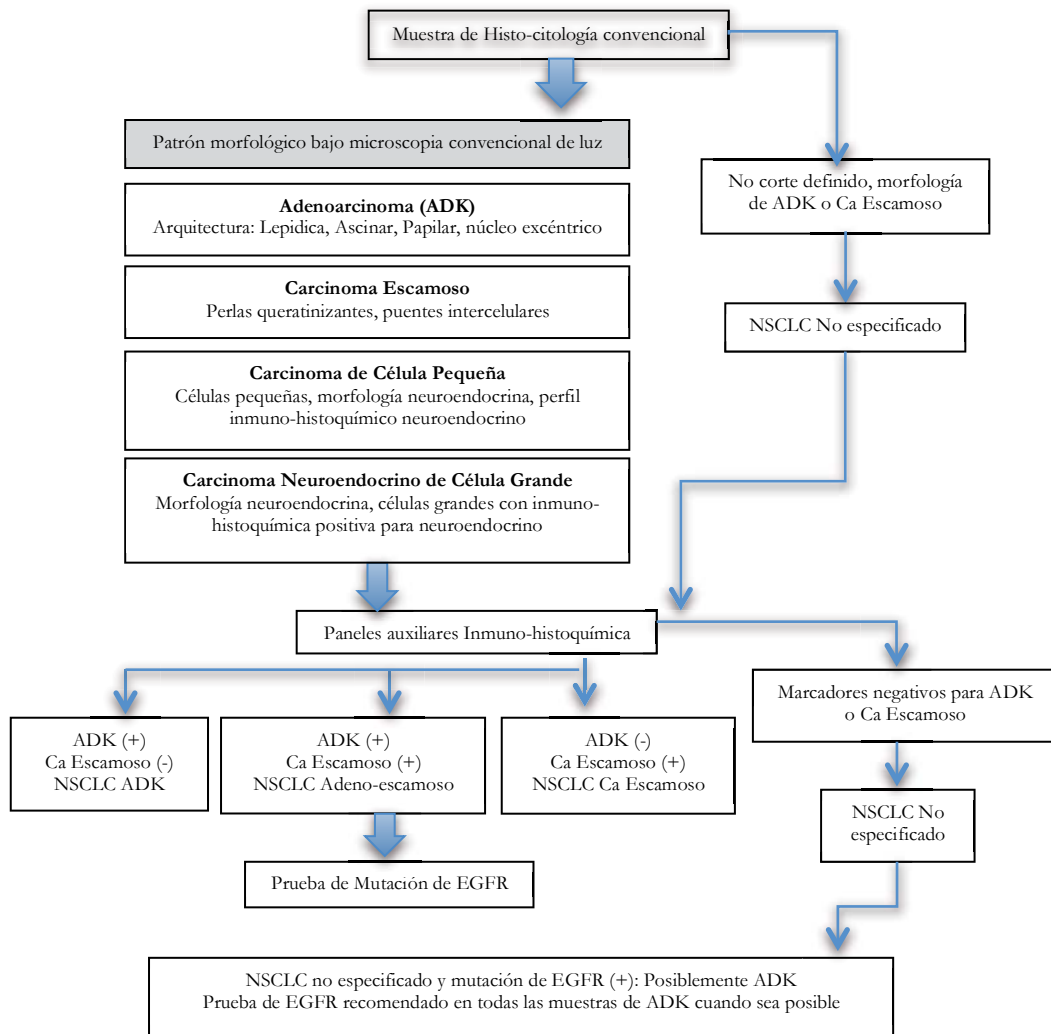


Figura 1.(23) Esquema diagnóstico del cáncer pulmonar

1.1.3 ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE PULMÓN

Se describe a continuación la 7ª edición del sistema internacional de estadificación TNM, considerada como la actual (Tabla 4). Y en ella se destacan los cambios realizados respecto a la edición previa. La etapa y agrupación de subconjuntos TNM (T, tumor primario; N, los ganglios linfáticos regionales; M, metástasis distantes) permite la identificación de grupos de pacientes con pronóstico y las opciones de tratamiento similares. Esta información ayuda a la evaluación pronóstica e informa de cualquier consideración de la terapia adyuvante (ERS 2015).

Para una estadificación correcta es imprescindible el mapa ganglionar mediastínico. La IASLC propuso en el 2009 un nuevo mapa ganglionar, consensuado internacionalmente y

de forma multidisciplinar, que reconcilia las diferencias entre el mapa de Naruke, el de la Japan Lung Cancer Society, y el mapa de Mountain y Dresler.

El mapa de la IASLC mantiene las estaciones ganglionares de los otros mapas, pero también agrupa las anatómicamente próximas en zonas ganglionares para facilitar la clasificación ganglionar, especialmente en los pacientes que no serán intervenidos.

En este mapa, todas las estaciones ganglionares están definidas por límites anatómicos precisos, fáciles de reconocer por técnicas de imagen y por inspección durante las exploraciones invasivas o la toracotomía. Las innovaciones de este mapa ganglionar son:

- La creación de una zona ganglionar supraclavicular que incluye los ganglios supraclaviculares, los cervicales bajos (caudales al borde inferior del cartílago cricoides) y los de la fosa supraesternal. Si estos ganglios están invadidos por tumor, se clasifican como N3, independientemente del lado del tumor.⁽²⁷⁾
- La ampliación de la estación ganglionar subcarínica. Ahora incluye todos los ganglios desde la bifurcación traqueal hasta el borde superior del bronquio lobar inferior izquierdo y el borde inferior del bronquio intermediario. Si están afectados por tumor, estos ganglios se clasifican como N2. En esta nueva estación subcarínica se incluyen ganglios que antes, al menos según el mapa japonés, eran hiliares (adyacentes a las caras inferiores de los bronquios principales), que podían clasificarse como N1 o N3, dependiendo del lado del tumor. La ampliación de la estación subcarínica supondría un incremento de tumores N2 en detrimento de los N1 y N3.⁽²⁷⁾
- La incorporación de límites precisos para la estación número 10, la hilar, que facilita la recogida prospectiva de datos de cara a dilucidar el papel pronóstico de esta estación, cuya ubicación en los otros mapas siempre ha sido controvertida.⁽²⁷⁾
- La traslación de la línea media del mediastino superior desde la línea media anatómica traqueal al margen paratraqueal izquierdo. Esto afecta exclusivamente a las estaciones paratraqueales superiores e inferiores derechas e izquierdas. Esta modificación implica que los ganglios afectados que estén a la izquierda de la línea media anatómica, pero a la derecha de la nueva línea paratraqueal izquierda, serán N2 para tumores del pulmón derecho, pero N3 para los del pulmón izquierdo.⁽²⁷⁾

La estadificación utiliza exploraciones diversas como la TC, Mediastinoscopia y la Fibrobroncoscopia flexible y por medio de esta última es común que se confirme el estadio de compromiso mediastínico ya sea utilizando punción transbronquial con aguja fina o guiada por ecografía.

La punción transbronquial con aguja, para la estadificación es una técnica que ha estado disponible desde hace casi tres décadas, su uso en la práctica clínica habitual sólo ha sido adoptado por una minoría (10-15%) de los neumólogos para la estadificación ganglionar mediastínica de pacientes con cáncer de pulmón en estadio I-III o potencialmente resecable.

Las principales razones de su infrautilización son su dependencia del tamaño ganglionar (> 15-20 mm eje corto en la TC) y las habilidades del operador.

Existen metanálisis que informaron una sensibilidad del 78% y una tasa de falsos negativos de 28% para la punción transbronquial convencional en la enfermedad N2 clínica con alta prevalencia de la enfermedad del 81%.^(36,37)

Una punción convencional es útil si se lleva a cabo también el despistaje de la enfermedad a nivel de N3, pero con demasiada frecuencia no excluye la enfermedad N3 en casos de enfermedad N2 probada.

Respecto a los distintos estadios de la enfermedad, la supervivencia global a los 5 años de los pacientes con NSCLC se ha mantenido en 15% durante los últimos 20 años.

Al evaluarlo por estadios (Tabla 5), la supervivencia a cinco años es de alrededor de 25% para el estadio patológico IIB (T1-2N1M0, T3N0M0), 13% para el estadio IIIA (T3N1M0, T1-2-3N2M0) y una baja de 7% para el estadio IIIB (T4N0-1-2M0).^(27,38)

Sistema Internacional de Estadificación TNM (2009) para el Cáncer Pulmonar

Descriptores de TNM

T: Tumor primario

Tx: Tumor primario que no puede ser evaluado, o tumor probado por la existencia de células tumorales malignas en esputo o lavados bronquiales pero no visualizado por métodos de imagen o broncoscopia.

T0: Sin evidencia de tumor primario.

Tis: Carcinoma in situ.

T1: Tumor ≤ 3 cm en su mayor diámetro, rodeado por pulmón o pleura visceral, sin evidencia broncoscópica de invasión más proximal del bronquio lobar (es decir: no hay invasión en el bronquio principal)

- T1 se subclasifica en:
 - T1a: tumor ≤ 2 cm.
 - T1b: tumor > 2 cm y ≤ 3 cm

T2: Tumor > 3 cm pero ≤ 7 cm en su mayor diámetro o tumor con cualquiera de las siguientes características (Los tumores T2 con estas características se clasificarán como T2a si su diámetro es ≤ 5 cm): afecta al bronquio principal, distante 2 cm o más de la carina principal; invade la pleura visceral; asociado con atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende hasta la región hilar pero no afecta al pulmón entero

- T2 se subclasifica en:
 - T2a: tumor > 3 cm y ≤ 5 cm (o tumor con cualquiera de los descriptores de T2, pero ≤ 5 cm).
 - T2b: tumor > 5 cm y ≤ 7 cm.

T3: Tumor > 7 cm o de cualquier tamaño que invada directamente cualquiera de las siguientes estructuras: pared torácica ~ (incluyendo los tumores del sulcus superior), diafragma, nervio frénico, pleura mediastínica, pericardio parietal; o un tumor a menos de 2 cm de la carina principal pero sin invadirla; o asociado a atelectasia o neumonitis obstructiva del pulmón entero o existencia de nódulo(s) tumoral(es) separado(s) del tumor primario, en su mismo lóbulo.

T4: Tumor de cualquier tamaño que invade cualquiera de las siguientes estructuras: mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio recurrente laríngeo, esófago, cuerpo vertebral, carina; o existencia de nódulo(s) tumoral(es) separado(s) del tumor primario, en un lóbulo diferente del pulmón homolateral.

N (ganglios linfáticos regionales)

Nx: Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados

N0: No existen metástasis ganglionares linfáticas regionales

N1: Metástasis en ganglios linfáticos peribronquiales homolaterales y/o hiliares homolaterales e intrapulmonares, incluyendo la afectación por extensión directa

N2: Metástasis en ganglios linfáticos mediastínicos homolaterales y/o subcarinales

N3: Metástasis ganglionares linfáticas mediastínicas contralaterales, hiliares contralaterales, escalénicas homolaterales o contralaterales, o supraclaviculares.

M (metástasis a distancia)

Mx: Las metástasis a distancia no pueden ser evaluadas

M0: No existen metástasis a distancia

M1: Existen metástasis a distancia

M1a: Existencia de nódulo(s) tumoral(es) separado(s) del tumor primario, en un lóbulo del pulmón contralateral; tumor con nódulos pleurales o derrame pleural (o pericárdico) maligno.

M1b: Existen metástasis a distancia

Nota: En cursiva y subrayado constan las diferencias respecto a la clasificación del TNM previo.

Tabla 4. Sistema de estadificación vigente (2009) del cáncer pulmonar.

<i>Estadios</i>			
Carcinoma oculto	Tx	N0	M0
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA	T1a,b	N0	M0
Estadio IB	T2a	N0	M0
Estadio IIA	T1a,b	N1	M0
	T2a	N1	
	T2b	N0	
Estadio IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	
Estadio IIIA	T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	
	T4	N0, N1	
Estadio IIIB	T4	N2	M0
	Cualquier T	N3	
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1a,b

Tabla 5. Estadios del cáncer de pulmón

1.1.4 CLÍNICA DEL CÁNCER DE PULMÓN

Más del 90% de los pacientes con cáncer de pulmón son asintomáticos en la presentación tanto de los efectos locales, regionales, metastásicos o sistémicos del tumor.⁽⁶⁷⁾ Cuando el paciente presenta síntomas, estos pueden estar relacionados con el tumor primario, con su extensión local (intratorácica) o con la diseminación a distancia (metástasis).

Como síntomas precoces de la aparición de un cáncer de pulmón es posible distinguir entre:

1. Síntomas pulmonares/torácicos:

- | | |
|-------------------------------|--------------------------|
| a. Tos. | d. Neumonía obstructiva. |
| b. Expectorcación hemoptoica. | e. Dolor torácico. |
| c. Disnea. | f. Disfonía. |

2. Síntomas no pulmonares:

- | | |
|-----------------|-------------------------|
| a. Astenia. | d. Dolores articulares. |
| b. Anorexia. | e. Fiebre. |
| c. Acropaquias. | |

1.1.4.1 SÍGNOS Y SÍNTOMAS RELACIONADOS CON EL TUMOR PRIMARIO^(42,43,44)

1.1.4.1.1 Tos

La tos con o sin expectoración es el síntoma más frecuente, suele ser de tipo irritativa, y no ser valorada de forma correcta como síntoma inicial gracias a que gran parte de estos pacientes son tosedores. Cualquier cambio en la tos o expectoración debe tenerse en cuenta. La causa puede ser tumores centrales endobronquiales, que actúan como un cuerpo extraño causando neumonitis obstructiva, o por aumento de las adenopatías locorregionales.

1.1.4.1.2 Hemoptisis

Aparece como síntoma inicial hasta en un tercio de los casos, la intensidad puede variar desde una pequeña cantidad que sólo tiñe el esputo hasta una hemoptisis masiva. Es frecuente la presentación de forma precoz y puede no valorarse de forma correcta en pacientes con antecedentes de EPOC.

Aún ante una radiografía de tórax normal la expectoración hemoptoica en pacientes mayores de 40 años, fumadores obliga a realizar estudios para descartar un cáncer pulmonar.^(42,44)

1.1.4.1.3 Disnea

Puede ser un síntoma tanto tardío como precoz (presente hasta en el 60% de los pacientes al momento del diagnóstico). La etiología puede ser la obstrucción traqueal o de un bronquio principal por tumor o el derrame pleural asociado a atelectasia secundaria en el contexto de linfagitis carcinomatosa. Se ha de pensar en la posibilidad de una neumonía obstructiva. Los pacientes que presentan neumonías recurrentes con la misma localización, o neumonitis obstructiva que progresa a absceso pulmonar deben ser sometidos a un estudio para descartar la presencia de un cáncer de pulmón. Si se asocia a estridor o disfonía orienta a afectación traqueal.

1.1.4.1.4 **Pirexia**

Fiebre y escalofríos pueden ocurrir dada neumonitis obstructiva o atelectasia que el crecimiento tumoral produce.

Cualquier paciente, especialmente de edad > 40 años y/o un gran fumador, que se presente con recurrentes episodios de neumonía no resuelta, debe someterse a pruebas para descartar cáncer pulmonar.

1.1.4.2 SÍGNOS Y SINTOMAS RELACIONADOS CON LA EXTENSIÓN INTRATORÁCICA^(42,43,44)

1.1.4.2.1 **Dolor torácico**

Es descrito como un dolor sordo, no relacionado con los movimientos respiratorios o con la tos y que generalmente se localiza en la línea media o en el lado del tumor. Hasta un 50% de los pacientes lo refieren al momento del diagnóstico y es más frecuente en los tumores periféricos.

En cuanto a la localización de la lesión en relación a la semiología del dolor; la presencia de dolor a nivel del hombro puede ser debido a un tumor del sulcus superior o a uno que invade la porción central del diafragma. Si el dolor es severo, persistente y bien localizado, asociado a características pleuríticas puede significar afectación tumoral de la pleura o de la pared torácica.

1.1.4.2.2 **Parálisis del Nervio Recurrente Laríngeo o del Nervio Frénico**

La afectación del nervio frénico o del recurrente son síntomas poco frecuentes al diagnóstico y corresponden a tumores en fases avanzadas.

La disfonía por compresión o invasión del nervio recurrente, frecuente en los tumores izquierdos por aumento de las adenopatías de la ventana aortopulmonar, es excepcional en el lado derecho. La parálisis frénica puede contribuir a la aparición de disnea y puede observarse en la radiografía de tórax como una elevación del hemidiafragma.

1.1.4.2.3 **Síndrome De Pancoast**

Los tumores del sulcus superior se localizan en los lóbulos superiores junto al plexo braquial por lo que presentan síntomas relacionados con la infiltración de las raíces nerviosas C8, D1 y D2 propias de este plexo.

Puede aparecer dolor en el hombro con irradiación cubital, atrofia cutánea y muscular y alteración de la temperatura del brazo.

Si existe compromiso del ganglio estrellado de la cadena simpática puede aparecer un síndrome de Claude-Bernard-Horner: ptosis, miosis, enoftalmos y anhidrosis de la cara y del brazo ipsilateral.

1.1.4.2.4 **Síndrome De Vena Cava Superior**

El síndrome de vena cava superior puede deberse a un cáncer de pulmón entre el 46-75% de los casos, tanto por compresión o invasión de la misma.

Los pacientes presentan plétora facial, edema en esclavina y aumento de la circulación colateral del cuello, de la pared anterior del tórax, y de las extremidades superiores. Puede asociarse también a cefalea, vértigo, visión borrosa, disnea, dolor torácico, disfagia y síncope.

Es más frecuente en los tumores de células pequeñas seguido del carcinoma escamoso.

1.1.4.2.5 **Disfagia**

Es un síntoma poco frecuente (2%) y puede deberse a la invasión esofágica directa por el tumor o por compresión extrínseca debido al aumento de tamaño de los ganglios mediastínicos.

1.1.4.2.6 **Afectación de Pleura y Diafragma**

La afectación pleural ocurre entre el 8 y el 15% de los pacientes con cáncer de pulmón y hasta en el 25% de los casos es asintomática.

Cuando hay afectación los principales síntomas son disnea, tos y dolor pleurítico. El líquido es

comúnmente hemático, pero puede ser transparente o de color paja. Este derrame pleural puede deberse a la afectación directa de la pleura visceral por el tumor, a una atelectasia obstructiva o a compresión de los vasos linfáticos por bloqueo tumoral de los ganglios mediastínicos.

En un paciente con diagnóstico de cáncer pulmonar la presencia de derrame pleural no siempre es signo de inoperabilidad. Y la aparición de derrame hemorrágico sin antecedente traumático previo, en un paciente fumador de >40 años orienta por lo general a una etiología tumoral. Por otra parte la negatividad de una citología no descarta que el proceso no sea maligno.

1.1.4.2.7 Afectación Cardíaca

La afectación cardíaca o pericárdica se produce por invasión local y las metástasis por diseminación hematógena o por diseminación linfática retrógrada.

Las dos formas comunes de presentación de afectación pericárdica son: arritmias, síntomas de fallo cardíaco derecho o taponamiento cardíaco por un derrame pericárdico.

1.1.4.3 SÍNTOMAS RELACIONADOS CON LA EXTENSIÓN EXTRATORÁCICA

Los carcinomas de células pequeñas y los carcinomas indiferenciados presentan mayor número de metástasis a distancia. La frecuencia de la afectación extratorácica depende del tipo histológico y del grado de diferenciación del cáncer de pulmón.

1.1.4.3.1 Afectación Hepática

La afectación hepática, aparece hasta en el 35% de los pacientes y puede dar lugar a astenia, pérdida de peso, dolor epigástrico y hepatomegalia. La ictericia es poco frecuente. En los hallazgos analíticos se objetiva un aumento de las transaminasas, aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), fosfatasa alcalina y lactato deshidrogenasa.

1.1.4.3.2 Sistema Nervioso Central

Las metástasis en el sistema nervioso central aparecen en el 10% de los pacientes en el momento del diagnóstico y otro 15-20% las desarrollara durante el curso subsecuente de la enfermedad.

Entre el 40 y el 60% de las metástasis cerebrales son producidas el cáncer de pulmón convirtiéndola en la neoplasia que más metástasis cerebrales produce. Estas lesiones aparecen con mayor frecuencia asociadas al cáncer de pulmón de células pequeñas seguido del carcinoma de células grandes.

Entre el 80-85% de las metástasis se localizan en los lóbulos frontales y el 10-15% en el cerebelo.

Las metástasis cerebrales pueden producir síntomas como cefalea, náuseas y vómitos, crisis comiciales, debilidad, o focalidad neurológica incluyendo hemiparesia, anormalidades de los nervios craneales, alteración en la función cerebelosa, o afasia.

La cefalea suele presentarse en el 50% de los casos, es de predominio matutino, aumentando de intensidad y puede acompañarse de signos de hipertensión intracraneal (papiledema, confusión y letargia). Las metástasis a nivel del cerebelo cursan característicamente con ataxia.

1.1.4.3.3 Afectación Ósea

El 25% de los pacientes con cáncer de pulmón presentan metástasis óseas, de estos el 20-25% de los pacientes pueden ser completamente asintomáticos. En su mayoría (80%) las lesiones están localizadas en el esqueleto axial: columna, costillas, fémur y cadera.

Los signos y síntomas más frecuentes son dolor localizado, fracturas patológicas e hipercalcemia, y elevación de la fosfatasa alcalina, aunque el 20-25% pueden ser asintomáticos.

En la radiografía simple se observan imágenes osteolíticas, pero en algunos casos de adenocarcinoma pueden aparecer imágenes osteoblásticas.

1.1.4.3.4 **Afectación de Glándulas Suprarrenales**

Las metástasis suprarrenales por cáncer de pulmón son en su mayoría asintomáticas y aparecen hasta en el 20% de los pacientes. Es importante el estudio radiológico con Tc abdominal durante el estudio de extensión para detectarlas.^(42,45)

Las localizaciones Infrecuentes incluyen posibles afectaciones metastásicas en el tracto gastrointestinal y los riñones que además suelen ser asintomáticas.

Las metástasis cutáneas o subcutáneas pueden aparecer como masas eritematosas indoloras de crecimiento rápido, generalmente localizadas en el tronco, el cráneo o el cuello.

1.1.4.4 **SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS**

Los tumores pulmonares también pueden dar lugar a signos y síntomas secundarios a sustancias secretadas por el tumor como: polipéptidos, hormonas, anticuerpos, prostaglandinas o citoquinas. Están presentes en el 10% de los pacientes con cáncer de pulmón y son más frecuentes en los carcinomas de células pequeñas. Pueden ser el primer síntoma o el primer signo de recurrencia y suelen desaparecer tras la exéresis del tumor.

El síndrome miasténico de Lambert-Eaton y otros síndromes neurológicos y endocrinos pueden aparecer muchos meses antes de que el tumor primario sea radiológicamente visible.⁽⁴²⁾

1.1.4.4.1 **Síndromes Endocrinos**

Existen varios síndromes paraneoplásicos endocrinos asociados con el cáncer de pulmón; el más frecuente de ellos es el Síndrome de Cushing, secundario a secreción ectópica de ACTH. Sólo es clínicamente evidente entre el 2-7% de los casos. Se asocia con mayor frecuencia al carcinoma de células pequeñas (30-50%), y se considera como un factor de mal pronóstico.

Los signos y síntomas pueden aparecer antes, de forma concomitante o después del diagnóstico del tumor. Entre ellos están la alcalosis hipocalémica, intolerancia a los carbohidratos, edema, atrofia muscular, somnolencia, confusión, depresión o psicosis franca en diferentes grados.

Estos pacientes están en mayor riesgo de infecciones oportunistas después de la quimioterapia, lo que les llevaría a un deterioro clínico y muerte antes que el beneficio de la terapia citotóxica se logre.

Otro síndrome paraneoplásico es la Hipercalcemia no Metastásica por secreción de PTH-rP, una proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTH), más frecuente en los carcinomas escamosos. La clínica se caracteriza por síntomas como irritabilidad, confusión, cefalea, letargia, hasta el coma, deshidratación, anorexia, náuseas, vómitos, estreñimiento y dolor abdominal.

1.1.4.4.2 El Síndrome por Secreción Inapropiada de Hormona Antidiurética (SIADH)

Sólo en el 50% de los pacientes con cáncer de pulmón y SIADH la causa la secreción ectópica tumoral, en el resto de ellos el síndrome es debido a la liberación anormal del péptido de la hipófisis posterior, como resultado del control alterado o defectuoso de los quimiorreceptores. El cuadro se define como una diabetes insípida, con hiponatremia, aumento de la excreción urinaria de sodio, anorexia, náuseas y vómitos, confusión e incluso coma.

La Ginecomastia dolorosa, uní o bilateral, puede aparecer de forma más frecuente en los adenocarcinomas por un aumento en la secreción de GCH (Gonadotropina Coriónica Humana).

1.1.4.4.3 Síndromes Neurológicos

Aparecen sólo en un 4-5% de los pacientes con cáncer de pulmón. Para su diagnóstico es necesario descartar primero otras afecciones como anormalidades hidroelectrolíticas, enfermedades vasculares cerebrales y espinales, toxicidad del tratamiento, infecciones y la afectación metastásica del sistema nervioso.

En la mayoría de los casos se debe a una reacción autoinmune dado que el tumor comparte antígenos con el tejido nervioso normal. Se asocian con mayor frecuencia al carcinoma de células pequeñas. Pueden aparecer mucho antes del diagnóstico o ser el primer signo de recurrencia.

La Neuropatía Periférica Sensorial es, una neuropatía periférica asociada de forma más

característica al carcinoma de célula pequeña. Se presenta como una pérdida subaguda de sensibilidad, especialmente de la propioceptiva y los síntomas principales son la atrofia muscular, la arreflexia y la pérdida de sensibilidad distal.

La Encefalomielitis Paraneoplásica se caracteriza por la pérdida neuronal y la infiltración linfocítica perivascular áreas como el complejo hipocampo-amigdalario, el tronco del encéfalo, la médula y el cerebelo. La clínica depende de la zona de mayor afectación. Si se afecta el sistema límbico se observa alteración de la memoria, demencia y alteraciones psiquiátricas; parálisis sensitiva y motora de inicio subagudo si se afecta la médula; y ataxia, disartria e hipotonía si el compromiso es cerebeloso.

Otra neuropatía menos frecuente es la Autonómica, que es un síndrome paraneoplásico en el cual los pacientes presentan alteración de las funciones reguladas por el sistema autonómico: hipotensión ortostática, vejiga neurógena o pseudo-obstrucción intestinal.

Otra posible afectación es la Retinopatía asociada al Cáncer de pulmón de células pequeñas, que cursa con degeneración de los fotorreceptores y una rápida pérdida de visión.

El Síndrome Miasteniforme de Eaton-Lambert es poco frecuente pero suele aparecer en mujeres y de forma muy precoz. La fatiga muscular que es más pronunciada en la cintura pélvica y muslos, lo que hace difícil subir escaleras o salir de una silla, la sequedad de boca, la disartria, la disfagia, la diplopía y la ptosis palpebral son algunos de los síntomas que lo conforman.

1.1.4.4.4 Síndromes Cutáneos

Son un grupo de dermatosis que podrían ser causadas por la secreción de citoquinas por parte del tumor. Dentro de este grupo se encuentran:

Hipertrichosis Lanuginosa, crecimiento rápido de un pelo fino y largo en las orejas o la frente.

Síndrome de Bazex, hiperqueratosis eritematosa de palmas y plantas, es pruriginosa, y aparece en el carcinoma escamoso. Este síndrome responde a la exéresis del tumor primario.

Síndrome de Laser-Trelat: Es la aparición de zonas de hiperqueratosis seborreica pruriginosas y que pueden asociarse a acantosis nigricans. Se observa con mayor frecuencia en los

adenocarcinomas.

1.1.4.4.5 **Tromboflebitis Migratoria O Síndrome De Trousseau**

Son flebitis espontáneas en miembros superiores e inferiores que aparecen, desaparecen y vuelven a recidivar. Suele ser precoz y en ocasiones están presentes antes del diagnóstico. Su etiología en parte se explica por la presencia de un activador independiente del factor X, que entra en función en ausencia de factor VII. Otras razones son el aumento de factores de la coagulación circulantes, los factores procoagulantes en el tumor, como tPA o el llamado “procoagulante del cáncer”, la trombocitosis reactiva y los trastornos de la función plaquetaria por la hiperviscosidad sanguínea resultante de la eritrocitosis e hiperglobulinemia.

1.1.4.4.6 **Complicaciones Hematológicas**

Los síndromes de coagulopatía y las alteraciones hemostáticas son complicaciones frecuentes tanto en el cáncer pulmonar como en otras neoplasias malignas y sugieren un mal pronóstico. Se cree que contribuirían a la mortalidad por trombosis o hemorragia en el pulmón, sistema nervioso central o el tracto gastrointestinal.

Los trastornos de la hemostasia pueden ir desde la alteración plaquetaria sutil a la coagulación intravascular diseminada (CID), además de trombosis venosa masiva y endocarditis bacteriana trombótica.

La CID se presenta con petequias, equimosis, hematomas u otros signos de hemorragia acompañado de trombosis. Esta entidad se puede observar en todos los tipos de cáncer pulmonar, ya sea sola o en asociación con otros síndromes (tromboflebitis o endocarditis trombótica no bacteriana).

Las complicaciones clínicas derivadas de estas alteraciones hematológicas incluyen al síndrome de dificultad respiratoria del adulto, la hemorragia pulmonar, la insuficiencia renal oligúrica y el síndrome urémico hemolítico, de igual forma a los hallazgos neurológicos compatibles con hemorragia intracraneal y trombosis, y la piel infartada de la púrpura fulminante.

1.1.4.4.7 Osteopatía Hipertrófica

Aproximadamente el 80% de los casos de osteopatía hipertrófica (Figura 12) en el adulto se asocian con neoplasia pulmonar. La osteopatía hipertrófica se caracteriza por la existencia de dedos en palillo de tambor, proliferación perióstica de los huesos largos y artritis. Se asocia con mayor frecuencia a los carcinomas escamosos y a los adenocarcinomas. También puede asociarse a patología no neoplásica como fibrosis pulmonar, neumoconiosis o procesos pulmonares supurativos.



Figura 6. Imagen de paciente con acropaquias.

1.1.5 DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE PULMÓN

Existe un 5% de los pacientes que se encuentran asintomáticos al momento del hallazgo que orienta al diagnóstico, generalmente éste se realiza de forma incidental en una radiografía de tórax. Sin embargo la sospecha del cáncer de pulmón debe realizarse por la clínica.

Carbone presenta una serie de 678 pacientes con cáncer pulmonar en el que sólo el 6% eran asintomáticos, el 27% presentaban síntomas relacionados con el tumor primario y el 32% presentaban síntomas sistémicos.⁽⁴⁶⁾

Los síntomas inespecíficos suelen pasar desapercibidos para el paciente o no ser tomados con mucha importancia. En ocasiones estos mismo síntomas pueden no ser valorados correctamente por el médico si no esta atento o se presentan en las fases precoces de la enfermedad.

Están disponibles una serie de exploraciones más o menos invasivas, que permiten llegar al

diagnóstico clínico y realizar un estudio de extensión, ya que ante la sospecha un cáncer de pulmón es necesario tener una confirmación citológica o histológica y estadificarlo para poder aplicar el tratamiento más correcto en cada caso.

Existen varios estudios que han analizado el retraso entre el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con un cáncer de pulmón y como afecta esto a la historia natural de la enfermedad.

La media de retraso entre la aparición de síntomas y la primera visita a un médico suele ser de 15 días, siendo la media entre la aparición del primer síntoma y el tratamiento de 4 meses.⁽⁴⁶⁾

En una serie del Grupo Cooperativo de Carcinoma Broncogénico Español la media entre el diagnóstico y el tratamiento era de unos 45 días.^(47,48)

1.1.5.1 EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

1.1.5.1.1 **Analítica General**

Es necesario realizar siempre un estudio analítico hematológico y bioquímico general. En función de la clínica que presente el paciente, otros estudios analíticos complementarios serán necesarios. En una analítica sanguínea podríamos observar un aumento de transaminasas que nos orienta hacia afectación hepática por metástasis, clásicamente la afectación ósea se objetiva como niveles elevados de fosfatasa alcalina.⁽⁴²⁾

Encontrar una anemia normocítica o microcítica puede obedecer a diversos factores como una enfermedad crónica, déficit de hierro o infiltración de la médula ósea, esto generalmente se observa en las fases avanzadas de la enfermedad. Es común encontrar leucocitosis, eosinofilia o alteraciones como aparición de mieloblastos y mielocitos en sangre periférica, las reacciones leucemoides traducen infiltración tumoral en la médula ósea.⁽⁴²⁾

La trombocitosis suele ser frecuente cuando la enfermedad está en una fase avanzada.⁽⁴²⁾

1.1.5.1.2 **Citología De Esputo**

Es un método no invasivo, sencillo y efectivo, pero depende de la capacidad del paciente para expectorar y de la situación pulmonar del tumor, ya sea central o periférica.

Su sensibilidad varía entre el 65% y el 87%, siendo mayor en carcinomas escamosos.^(49,50)

Para mantener la capacidad diagnóstica de la muestra, esta se recoge para su análisis de la primera expectoración de la mañana y/o del esputo inducido tras nebulizaciones o tras broncoscopia.

Existen también falsos positivos en neumonías, tuberculosis e infartos pulmonares. El análisis citológico del esputo combinado con nuevas técnicas de detección de las alteraciones moleculares podría aumentar su sensibilidad.

1.1.5.2 TÉCNICAS DE IMAGEN

1.1.5.2.1 Radiografía de Tórax

Hoy la radiografía de tórax (Figura 13) desempeña respecto a épocas anteriores, un papel secundario en el diagnóstico del cáncer pulmonar, pero es una herramienta muy útil en la detección de lesiones pulmonares sugestivas de cáncer en pacientes asintomáticos, con una mejor sensibilidad que la citología de esputo seriado.⁽⁴²⁾

Los hallazgos en una radiografía de tórax pueden ser varios, el hallazgo radiográfico más común que ocurre en un paciente con cáncer de pulmón es el agrandamiento del hilio. Los tumores que surgen como nódulos periféricos suelen ser detectables en una radiografía de tórax cuando el diámetro de la lesión alcanza 1 cm; la cavitación en la lesión es más típico de tumores de histología escamosa.^(42,43)

Respecto a la frecuencia en la localización del cáncer de pulmonar, es más común en los lóbulos superiores respecto a los inferiores y en el pulmón derecho con más frecuencia que en el izquierdo. Podríamos resumir por lo tanto que la localización más frecuente es el segmento anterior del lóbulo superior derecho.

Desafortunadamente la radiografía es una exploración de baja sensibilidad y especificidad que complementa al TC, y que no puede ser la base para el diagnóstico ya que la tasa de falsos negativos es de hasta el 79% en los tumores de menos de 2 cm. y el 50% de los de más de 2 cm.⁽⁵¹⁾ De la misma forma, la radiografía de tórax presenta la debilidad de ser menos eficiente

para evaluar los lóbulos superiores ya que las costillas superiores se encuentran estrechamente juntas superponiéndose junto con las clavículas en esta región. Así pues hasta el 25% del parénquima queda enmascarado por otras estructuras anatómicas.

En una revisión de Queckel se observó que es posible no diagnosticar lesiones visibles en la radiografía en el 50% de los pacientes y que entre el 60 y el 80% de los tumores diagnosticados con TC pasan desapercibidos en la radiografía.^(49,52)

La radiología simple es muy útil para informar de la presencia de derrame pleural, la existencia de otros nódulos pulmonares, de la afectación costal o de una parálisis diafragmática. Una radiografía negativa puede dar una sensación de falsa normalidad. La obtención de una radiografía de tórax normal en un “paciente de riesgo” con algún síntoma de sospecha no debe descartar la enfermedad ni la realización de otras exploraciones más sensibles.

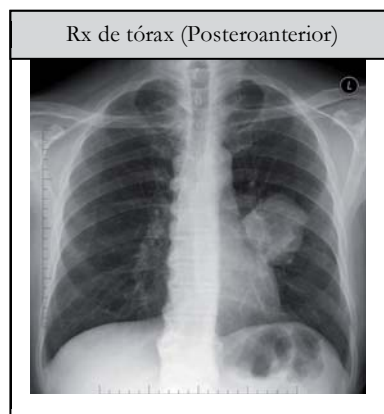


Figura 7. Masa pulmonar parahiliar izquierda.

1.1.5.2.2 Tc Craneal

Esta herramienta técnica de imagen forma parte del estudio de extensión al abordar el cáncer pulmonar, ya que la presencia de múltiples metástasis cerebral de una lesión primaria de pulmón podría contraindicar la resección pulmonar, y modificaría el abordaje terapéutico.

1.1.5.2.2 Tc Toracoabdominal

En la actualidad la Tc Toracoabdominal (Figura 14) es la exploración radiológica fundamental. Esta técnica de imagen permite con mayor definición y versatilidad, el estudio de la anatomía y

la evaluación de las características del tumor primario así como la extensión a nivel torácico y abdominal, que es fundamental para la detección de posibles metástasis a nivel hepático o suprarrenal.

En el año 2006, Henschke publicó un estudio en el que se realizaron Tc de despistaje (“screening”) a 31.567 pacientes asintomáticos considerados de riesgo, del total de cánceres pulmonares detectados en la serie el 85% estaban en estadio I y la supervivencia estimada a los 10 años fue del 88%.⁽⁵³⁾

Con la llegada del Tc de alta definición (TcAR) y los Tc helicoidales es posible detectar nódulos $\leq 5\text{mm}$ que pasan desapercibidos en la radiografía simple. Esta exploración de imagen mejora la detección de nódulos situados en las bases, que con la Tc convencional podrían pasar desapercibidos por los movimientos respiratorios. En el estudio de Costello se observó al compararla Tc helicoidal con el convencional que aumentó un 40% más en la detección de nódulos pulmonares con esta primera técnica.^(51,54,55) Otra bondad es su utilidad para definir la relación del tumor con las estructuras vecinas.^(50,51,56) La Tc es también muy valiosa en la evaluación del mediastino, tanto de las estructuras vasculares como de las adenopatías, presenta una sensibilidad que varía entre el 57% y el 67% y una especificidad del 82-83%, siendo su precisión diagnóstica del 78%.^(52,57,58,59,60)

En el caso de la evaluación de la afectación ganglionar, existe controversia sobre cuál es el diámetro más apropiado para medir el tamaño de los ganglios mediastínicos, diferentes autores consideran que es necesario tomar como referencia para el tamaño el diámetro del eje corto del ganglio, puesto que al tener una disposición oblicua esta medida sería más precisa. En general se consideran como afectados los ganglios que presentan un diámetro menor que excede de 1cm. Pero es necesario tener en cuenta que los ganglios mediastínicos presentan diferentes diámetros según su localización.^(55,61,62)

Los ganglios más grandes son los del nivel 7 ($6.2 \pm 2.2\text{mm}$), seguidos de los del nivel 10R ($5.9 \pm 2.1\text{mm}$). Los ganglios del nivel 2 son más pequeños que los del nivel 4 y estos menores que los hiliares.^(55,62)

Existen patologías como la neumonitis obstructiva que pueden ocasionar falsos positivos en la estadificación ganglionar, por lo que el tamaño no es del todo fiable y se debe tener cuidado al ser taxativo.^(58,59,60,63)

La aparición de un ganglio de crecimiento mediano con un área central de densidad grasa se

considera una variante de la normalidad.⁽⁵⁵⁾

Un autor (McLoud) ha descrito que entre el 13-15% de ganglios pueden resultar positivos con un tamaño menor de 1 cm. en la Tc.^(58,63)

Se pueden mencionar algunas características radiológicas sugerentes de un tipo histológico específico.⁽⁵⁶⁾El carcinoma escamoso suele aparecer como una atelectasia o como una masa cavitada de localización central (82%).⁽⁵⁶⁾El adenocarcinoma es típicamente periférico y solo se presenta con cavitación en pocas ocasiones (4 % de los casos). Lo común es observar en la Tc una opacidad en vidrio esmerilado que crece muy lentamente, o que aumenta su densidad hasta ser o poseer componente sólido, o de entrada una masa sólida de crecimiento muy rápido⁽⁵⁶⁾, existen tres posibles formas de presentación para el adenocarcinoma: un nódulo o masa pulmonar único (41%), una enfermedad multicéntrica o multifocal (36%), o un área de consolidación parenquimatosa (22%). En la Tc se observan de forma característica un broncograma aéreo o una zona de baja atenuación dentro de la masa.⁽⁵⁶⁾

Una zona de condensación periférica persistente, con nódulos pulmonares en el mismo o en otros lóbulos también sugiere la existencia de un adenocarcinoma.

El SCLC indiferenciado suele presentarse como grandes conglomerados ganglionares hiliares y mediastínicos y en el 41% de los casos se añade a la presentación radiológica un nódulo en el parénquima adyacente.

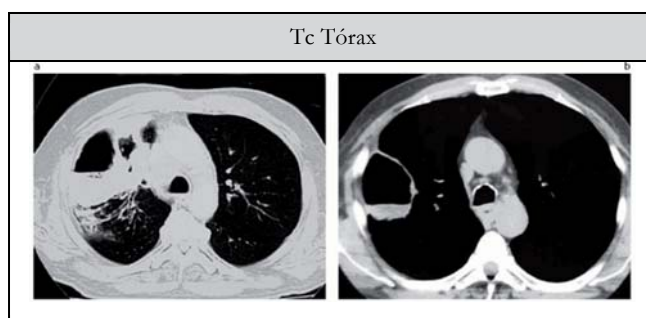


Figura 8. Masa pulmonar cavitada en lóbulo superior derecho.

1.1.5.2.3 Resonancia Magnética Nuclear

Para las lesiones que afectan a tejido no pulmonar como pared, diafragma, corazón, grandes vasos, cuerpos vertebrales, el canal medular y el plexo braquial, la resonancia magnética

(Figura 15) ofrece una definición muy superior. Aporta mayor precisión en el diagnóstico de los tumores del sulcus superior y de la invasión de mediastino que la Tc, pero no consigue mejorar los datos ofrecidos por la Tc sobre el parénquima pulmonar. Además requiere mayor tiempo de exploración y su coste es más elevado.^(56,57,63)

Si existe clínica de cefalea u otro tipo de alteración neurológica del SNC, la resonancia magnética cerebral permite detectar la existencia de metástasis con mayor sensibilidad que la Tc. Es también útil en la diferenciación en las lesiones suprarrenales entre adenomas y metástasis.

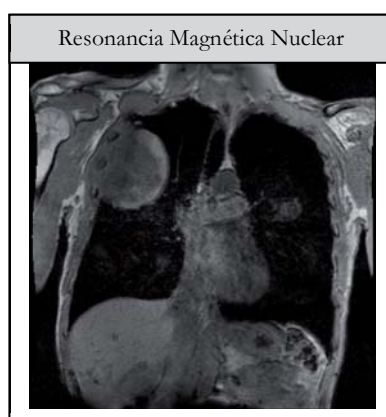


Figura 9. Mesotelioma Sarcomatoide

1.1.5.2.4 Tomografía Por Emisión De Positrones (PET)

Es una técnica de imagen que mide la actividad metabólica de las células tumorales, las cuales presentan una elevación en el consumo de glucosa.

Tiene una sensibilidad entre el 84 - 96.8% y una especificidad del 77.8 al 89%. Presenta menor sensibilidad en lesiones de menos de 1.2cm.^(52,56,57,58,59,64,65)

El PET (Figura 16) tiene mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de adenopatías mediastínicas, comparado con la Tc y la Ecografía Endoscópica, con un valor predictivo positivo y negativo del 78% y del 93% respectivamente.^(52,58,63,64)

Pueden existir falsos positivos en caso de enfermedades inflamatorias o granulomatosas por lo que a veces es necesaria una confirmación histológica de dicha afectación ganglionar.^(52,56,58,63)

Es útil en el estudio del nódulo pulmonar solitario y para descartar metástasis a distancia

(glándulas suprarrenales o hígado), pero su resolución anatómica espacial es peor que la Tc y no se utiliza para las lesiones cerebrales por la alta tasa metabólica cerebral.

Las lesiones de menos de 10mm, los tumores carcinoides y algunos adenocarcinomas pueden producir falsos negativos. Para aumentar la rentabilidad y resolución anatómica de las lesiones, actualmente se realizan combinaciones de Tc y PET obteniendo mejores resultados.^(52,56,58,63)

PET-CT tiene un alto valor predictivo negativo (VPN) para la detección de la enfermedad ganglionar mediastinal en el NSCLC situado de forma periférica. Las excepciones incluyen:⁽⁶⁶⁾

- Sospecha de nodos N1
- Tumor > 3 cm
- Tumor de situación central sin adenopatías sospechosas en el Tc o PET Scan.

Se ha descrito una diferencia sustancial en la tasa de enfermedad ganglionar mediastinal entre el adenocarcinoma y tumores de otra histología (HR: 2,72)⁽⁶⁶⁾. También se asoció la elevada captación de Fluorodesoxiglucosa (FDG) en la lesión primaria con un mayor riesgo de metástasis ganglionar oculta.

Para tumores > 3 cm (principalmente adenocarcinoma con alta captación de FDG) se debe considerar el realizar más técnicas de estadificación del mediastino que proporcionen la histología definitiva.⁽⁶⁶⁾

Una imagen positiva en el la PET-TC requerirá siempre de confirmación por biopsia de cara a una correcta estadificación. Aunque la especificidad de la PET es alta, la toma de muestras por mediastinoscopia está indicado para la detección de falsos positivos a fin de no negarle el potencial del tratamiento radical a una pequeña proporción de pacientes.

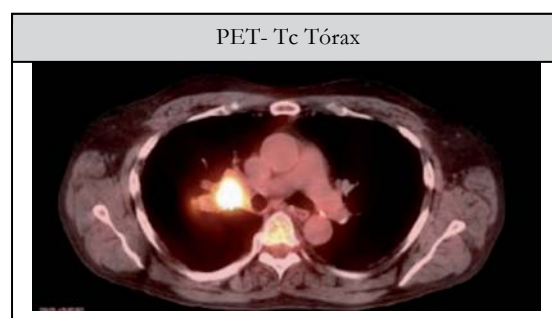


Figura 10. Masa para hilar derecha.

1.1.5.2.5 Gammagrafía Ósea

La gammagrafía ósea con Tc99m es la técnica de imagen de elección para objetivar metástasis óseas.

Es una exploración muy sensible pero poco específica y no se realiza de forma rutinaria, sólo cuando el paciente presenta dolor a nivel esquelético. Sin embargo, en pacientes con fosfatasas alcalinas elevadas o con dolor óseo, un aumento en la captación del trazador presenta una especificidad del 80-90%.⁽⁵⁷⁾

1.1.5.3 TÉCNICAS ENDOSCÓPICAS

1.1.5.3.1 Fibrobroncoscopia^(27,50,63,67)

Es una técnica invasiva que permite explorar el árbol traqueobronquial hasta la 2ª - 3ª división subsegmentaria, el aspecto, el color y la vascularización de la mucosa endobronquial. Es imprescindible para estadificar correctamente el tumor.

Se realiza bajo anestesia local y sedación y permite la obtención de diferentes muestras. Es una técnica con una mortalidad del 0,04% y una tasa de complicaciones del 0,12%, entre las que destacan el sangrado y el neumotórax como las más relevantes.

Existen varios métodos para obtener muestras de tejido mediante la fibrobroncoscopia:

Broncoaspirado y Lavado broncoalveolar (BAS y BAL): se pueden obtener muestras para citología de neoplasias periféricas.

Cepillado bronquial: utilizando un cepillo pequeño se consiguen muestras citológicas de lesiones visibles o periféricas.

Punción transbronquial o transcarinal: Es útil para obtener muestras de masas mediastínicas o masas subcarinales que están en contacto con algún bronquio. La punción transbronquial presenta una elevada rentabilidad en aquellos pacientes con compresión extrínseca, infiltración submucosa o una masa exofítica con superficie necrótica.⁽⁶⁷⁾ Su rendimiento oscila, entre un 20 y un 89%, y se relaciona con el tamaño, la localización de la lesión y con la experiencia del

broncoscopista.⁽⁶³⁾

Biopsia bronquial: El objetivo es obtener mucosa bronquial de lesiones sospechosas de malignidad mediante unas pinzas. Para lesiones periféricas la obtención de muestras bajo control radiológico presenta mejor rendimiento.

1.1.5.3.2 Punción aspiración con aguja fina guiada por ultrasonografía endoscópica (EBUS/EUS-TBNA)^(50,52,63,68,69,70)

Se puede realizar a través de fibrobroncoscopia o endoscopia esofágica. Existen ecoendoscopios que disponen de señal Doppler, lo que permite visualizar la presencia de flujo sanguíneo. Una vez localizadas las adenopatías se realiza una punción a través de la pared de la tráquea, bronquios o esófago. Es una técnica con una morbilidad muy baja, una sensibilidad y una especificidad que oscila entre el 90-100% y una precisión del 92%.

Es posible visualizar y los ganglios linfáticos de la muestra con un eje corto de > 5 mm y el número óptimo de las aspiraciones por estación se ha informado que es de tres.^(71,72)

Aunque el EBUS/EUS TBNA se lleva a cabo en algunos centros bajo anestesia general, estos son más a menudo realizados de forma ambulatoria con anestesia local y sedación moderada.

El EBUS es capaz de visualizar los ganglios mediastínicos en las estaciones 2R/2L, 4R/4L y 7, así como los ganglios hiliares en las estaciones 10, 11, e incluso 12, según se describe en el actual mapa linfático mediastino.^(71,72) Por otra parte el EUS visualiza particularmente los ganglios linfáticos del mediastino superior en la estación 4L y linfáticos del mediastino inferior, estaciones 7, 8 y 9, por lo que se considera una exploración complementaria para otras técnicas ya que las estaciones 8 y 9 no son accesibles para puncionar por EBUS ni para biopsia por mediastinoscopia.

Para evitar la contaminación en el uso de una sola aguja durante el procedimiento ya sea EBUS o EUS, el orden de muestreo ganglionar debe comenzar a nivel de nodos N3 seguido de nodos N2 antes de terminar con nodos N1.

En caso de adenopatías mediastínicas positivas en el Tc o PET-TC, está indicada la confirmación. En este caso, la ecografía EBUS / EUS TBNA es la primera opción (si esta disponible), ya que es un procedimiento mínimamente invasivo y posee alto VPN sobre la

enfermedad ganglionar mediastinal (nivel IA). Si esta es negativa, se indica la videomediastinoscopia (recomendación nivel IB).⁽⁶⁶⁾

Para los pacientes con un tumor del lóbulo superior izquierdo, con positividad en el PET-TC o Tc, la estadificación quirúrgica de los ganglio de la ventana aorto-pulmonar se puede realizar (por mediastinotomía anterior, VATS o mediastinoscopia cervical extendida) si la confirmación de positividad cambia la estrategia del tratamiento (recomendación nivel V).⁽⁶⁶⁾

La estadificación por EUS/EBUS o videomediastinoscopia se indica si se aplican al menos uno de los siguientes criterios: lesión central, adenopatías N1 sospechosas en Tc tórax / PET TC (recomendación nivel II B).

En el caso de los tumores > 3 cm (principalmente en el ADK con alta captación de FDG), el valor predictivo negativo para la enfermedad ganglionar mediastinal es <90% y por lo que la estadificación invasiva se debe considerar (recomendación nivel II B).

1.1.5.4 TÉCNICAS COMPLEMENTARIAS

Para llegar a un diagnóstico histológico se dispone de otras técnicas diferentes, como la punción transtorácica de los nódulos pulmonares o la biopsia de los ganglios mediastínicos a través de la mediastinoscopia, cirugía toracoscópica videoasistida (VATS), Linfadenectomía toracoscópica videoasistida (VAMLA), Linfadenectomía mediastínica extendida transcervical (TEMLA).

1.1.5.4.1 Punción-Aspiración Con Aguja Fina Transtorácica (PAAF) Guiada Por TC^(27,50,52,57,73,74,75,76)

Es muy útil para conocer la estirpe celular en tumores periféricos, pero un resultado negativo no excluye la malignidad y se deben continuar las exploraciones hasta llegar al diagnóstico definitivo, que generalmente se hace por toracotomía y biopsia intraoperatoria.^(57,76)

Su rentabilidad diagnóstica es de un 80-95%. Pueden obtenerse muestras de nódulos de 10-20mm. La principal complicación es el neumotórax, con una incidencia que varia del 22-45% según las series.⁽⁷⁷⁾

No está indicada su realización en el nódulo pulmonar solitario periférico únicamente como diagnóstico ya que no cambiaría la actitud terapéutica.^(77,78)

Si no existe diagnóstico es necesario realizar una PAAF siempre que el paciente deba recibir quimioterapia o radioterapia preoperatoria.

1.1.5.4.2 **Video Mediastinoscopia**^(26,27,39,42,43,79,80)

Es una técnica, descrita por Carlens en 1959, y popularizada en Norteamérica por Pearson; es hasta 1995 cuando se le añade al procedimiento el uso de fibra óptica y video para mejorar la definición y seguridad; es de alta rentabilidad diagnóstica para valorar la afectación de adenopatías mediastínicas paratraqueales, traqueobronquiales y subcarinales (Figura 17).

Tiene como finalidad la biopsia excisional de los ganglios de los niveles 2, 3 y 4 derechos; 2, 4 y 5 izquierdos y a los ganglios subcarinales anteriores (nivel 7), se accede al espacio pretraqueal a través de una incisión supraesternal. Además, permite la disección bimanual con posibilidades para realizar la disección ganglionar y la eliminación en lugar de muestreo o biopsia. Esto es especialmente importante y técnicamente factible para la estación subcarinal.

El principal riesgo es la lesión las estructuras vasculares vecinas, sobre todo la vena innominada y la vena cava, en caso de tumores de gran volumen o de síndrome de vena cava, por la posible distorsión o infiltración de éstos. Como complicaciones se describen la lesión del nervio laríngeo recurrente en el lado izquierdo, el neumotórax y el sangrado.

La mortalidad de la mediastinoscopia en las series largas varía entre el 0 y el 0,8%, con una tasa de complicaciones del 3%.

La complicación más importante es el sangrado masivo por lesión del arco aórtico o alguna de sus ramas, de la vena cava superior, la vena ácigos, o la arteria pulmonar. Estas lesiones pueden hacer necesaria una estereotomía para controlar el sangrado.

Cuando la mediastinoscopia se comparó con la estadificación endoscópica se probó que no hay diferencia en la sensibilidad o el VPN. Y al conjugarse con las técnicas endoscópicas superó la sensibilidad versus la mediastinoscopia como técnica individual.^(71,72)

La mediastinoscopia extendida (VAMLA) descrita por Ginsberg en 1987 proporciona acceso a

los ganglios del nivel 5 y 6 a través de una incisión cervical introduciendo el mediastinoscopio por delante del arco aórtico.

Otra opción es la linfadenectomía mediastínica extendida transcervical (TEMLA) que utiliza una incisión collar de 5-8 cm en el cuello y eleva el esternón con un gancho.

Estas dos técnicas tienen como objetivo una eliminación completa de todos los ganglios mediastínicos con el tejido adiposo circundante para mejorar la precisión de la estadificación. Por VAMLA, los ganglios linfáticos que son accesibles por mediastinoscopia se resecan, por TEMLA, más estaciones ganglionares son accesibles como la prevascular, la paraaórtica, la subaórtica y la paraesofágica. El valor predictivo negativo puede ser muy alto hasta llegar al 98,7% para la TEMLA.^(71,72)

Las complicaciones de ambas técnicas están bien descritas (parálisis del nervio laríngeo recurrente o cicatrización que complica la resección posterior) por lo se concluye que para el TEMLA y VAMLA no se recomienda su uso rutinario a excepción de los ensayos clínicos y en centros muy experimentados en el procedimiento.

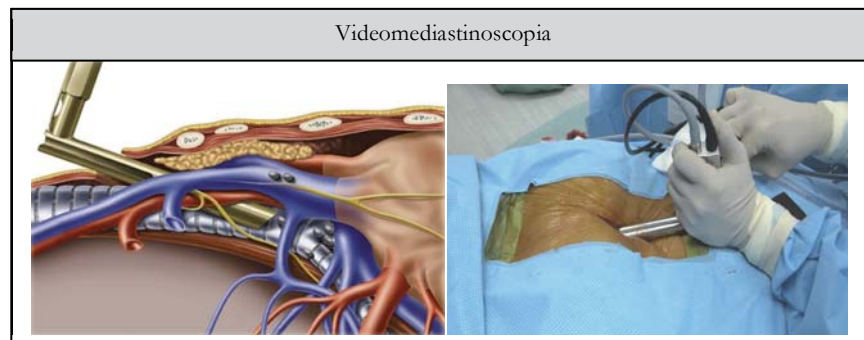


Figura 11. Videomediastinoscopia (esquema y acto quirúrgico).

1.1.5.4.3 Mediastinotomía Anterior^(27,57,70)

La mediastinotomía es una técnica invasiva que permite acceder a las zonas del mediastino anterior que se encuentran más alejadas de la línea media y por tanto no accesibles por mediastinoscopia. A través de una incisión transversa sobre el 2º o 3º cartílago costal y rechazando la pleura mediastínica se accede a estas regiones.

En el lado izquierdo, permite biopsiar las adenopatías hiliares (nivel 10), de la ventana aortopulmonar (nivel 5) y prevasculares (nivel 6). En el lado derecho se pueden tomar muestras de los ganglios hiliares (nivel 10) y ocasionalmente a nivel de la vena cava superior y de la vena ácigos.

Las posibles complicaciones son el sangrado por lesión de la aorta, la arteria pulmonar o la vena pulmonar superior.

1.1.5.4.4 **Toracocentesis**^(73,81,82)

Es una técnica mínimamente invasiva útil en tumores con derrame pleural por metástasis pleurales (19% de los pacientes con cáncer de pulmón).

Es posible encontrar células malignas entre el 50-90% de los casos. La rentabilidad mejora si se realizan citologías seriadas, porque se incrementa la cantidad de células descamadas que se analizan.

Está descrita la posibilidad de encontrar células malignas en el líquido pleural sin que ello suponga la existencia de metástasis pleurales.⁽⁸³⁾ Probablemente la presencia de estas células se deba al roce del tumor con la pared durante los movimientos respiratorios, a la exudación a través de los linfáticos subpleurales, o por obstrucción linfática locorregional.

Las posibles complicaciones son el neumotórax (la más frecuente) y el hemotórax por lesión de una arteria intercostal.

1.1.5.4.5 **Biopsia pleural percutánea**⁽⁸¹⁾

Es una técnica invasiva que permite diagnosticar la invasión pleural. Se realiza una biopsia bajo anestesia local introduciendo una aguja roma (aguja de Abrams) a través del espacio intercostal.

La rentabilidad en los derrames neoplásicos es del 60%, dependiendo de la extensión y de la distribución del tumor, aunque un resultado negativo no excluye la invasión.

Las posibles complicaciones son el neumotórax, el sangrado y la lesión de alguno de los

órganos abdominales (hígado, bazo, riñón).

1.1.5.4.6 **Toracoscopia**^(57,81)

Permite explorar la cavidad torácica en su totalidad a través de una pequeña incisión por donde se introduce la óptica del toracoscopio. Se puede realizar bajo anestesia local y sedación o bajo anestesia general.

La toracoscopia permite la inspección ocular directa de toda la cavidad y elegir así el lugar más adecuado para tomar muestras de biopsia.

La principal indicación es el diagnóstico de los derrames pleurales. En aquellos pacientes con derrame pleural no filiado mediante toracocentesis o biopsia pleural a ciegas, es preceptivo realizar una biopsia pleural a través de una toracoscopia.

Puede ser útil en la biopsia de adenopatías mediastínicas situadas en zonas no accesibles por mediastinoscopia como es el mediastino inferior (niveles 8 y 9). También permite tomar muestras del tumor si éste es periférico.

1.1.6 TRATAMIENTO MEDICOQUIRÚRGICO

La decisión de realizar un procedimiento quirúrgico requiere una cuidadosa evaluación de los riesgos y beneficios potenciales involucrados. El riesgo se evalúa habitualmente mediante la aplicación de conocimiento, por una parte de los resultados de series quirúrgicas publicadas en la literatura y por otra en la experiencia personal (agudeza clínica y quirúrgica) del médico o médicos que tienen a su cargo el procedimiento.

El uso de métodos cuantitativos que discriminan a los factores asociados a la mortalidad hospitalaria y la integración de esta información por las reglas de predicción clínica puede beneficiar tanto al médico como al paciente. Varios sistemas de puntuación han sido adaptados para su uso en los pacientes sometidos a resección pulmonar, o han sido desarrollados ya sea para estratificar a los pacientes según el riesgo de complicaciones o riesgo de muerte en el hospital después de la resección pulmonar. Sin embargo, actualmente no existe un modelo de riesgo aceptado de forma universal por la cirugía torácica que se puede

utilizar para evaluar el riesgo de muerte en el hospital para los pacientes quirúrgicos de cirugía torácica no cardíaca. Como antecedente mencionaremos que en el año 2007 Falcoz creó un score predictivo de morbilidad (Thoracoscore) utilizando una base de 15,183 pacientes. Se basa en nueve variables elegidas entre las más representativas de mortalidad recogidas en un estudio prospectivo realizado con el número de pacientes mencionado empleando análisis de regresión logística para predecir el riesgo de muerte intrahospitalaria; que se registró en un 2.2% de mortalidad total.

Respecto al poder predictivo podemos decir que el modelo es confiable (Prueba de Hosmer-Lemeshow 3.22 ($p=0.92$)), con predicción elevada (índice C de 0.86 (IC 95% 0.83-0.89)) y la correlación entre la muerte esperada y la observada fue más que alta (0.99-). A día de hoy su utilización no se ha generalizado, si bien es cierto que hay literatura que recomienda su uso sistematizado.^(77,84,85)

De forma muy resumida podemos describir que tomando en cuenta el TNM, es candidato a cirugía radical:

Respecto al tamaño tumoral (T):

- Todo paciente con diagnóstico de cáncer pulmonar en estadio T1-T3N0M0.
- Algunos pacientes con diagnóstico de cáncer pulmonar en estadio T4N0-1M0, de forma individualizada.
- El paciente con adenocarcinoma multifocal, aunque esto signifique múltiples resecciones sublobares.

Respecto al compromiso ganglionar (N):

- Todo paciente con tumor estadios T1-T3 con afectación N0 o N1.
- Se debe ofrecer cirugía como una posibilidad del tratamiento multimodal en pacientes T1-3 N2M0 (N: No fija, no conglomerado, una sola zona), también en algún T4.

Como consideración quirúrgica es importante remarcar que:

- También es candidato todo paciente con nódulo pulmonar solitario aunque no se tenga un diagnóstico histológico después de realizadas las pruebas de filiación.

- Se debe realizar una linfadenectomía mediastínica sistemática en todos los pacientes sometidos a resección por cáncer de pulmón. Y esta debe incluir un mínimo de seis ganglios linfáticos o estaciones.

1.1.6.1 EVALUACIÓN PREQUIRÚRGICA EN LA RESECCIÓN PULMONAR^(77,86,87,88,89,126)

Ante una paciente con diagnóstico de cáncer pulmonar, se ha de tener en cuenta dos conceptos muy importantes, en primer lugar el de resecabilidad, que indica si el tumor primario puede ser completamente extirpado mediante cirugía con márgenes patológicos claros. Y el de operabilidad que indica que el paciente tiene un riesgo aceptable de muerte o morbilidad de cara a enfrentar el procedimiento.⁽⁷⁷⁾

Estos términos son útiles para enfocar la atención a la hora de plantear aspectos del tratamiento quirúrgico y oncológico con fines curativos o paliativos. Sin embargo en los equipos multidisciplinares, los cirujanos pueden tener diferentes umbrales para la resección y cada paciente puede tener un umbral diferente para la operatividad, de igual manera cada equipo multidisciplinar presenta variabilidades respecto a otros similares a la hora de gestionar cada caso.

A la luz de lo anterior lo importante son los parámetros establecidos en cada equipo multidisciplinar para definir los umbrales de paciente y el equipo quirúrgico así como la implicación del paciente en términos de mortalidad y morbilidad. Es por esa razón que cada paciente debe ser evaluado de forma individualizada.

Se debe realizar una evaluación prequirúrgica que incluya:

1.1.6.1.1 Riesgo Cardiovascular Perioperatorio

Es deseable el disponer de una guía para la solicitud de exploraciones complementarias en función de las comorbilidades cardiopulmonares existentes, por ejemplo las guías del Colegio

Americano de Cardiología 2014. Se han de tener en cuenta los factores predictores que aumentan el riesgo cardiovascular preoperatorio (Modificado de KIM).⁽⁸⁹⁾

Se solicitarán como pruebas:

Electrocardiograma en reposo de 12 derivaciones (ECG):

- La solicitud preoperatoria de un ECG de 12 derivaciones es razonable para los pacientes con enfermedad coronaria conocida u otra cardiopatía estructural significativa, a excepción de la cirugía de muy bajo riesgo. Puede considerarse para pacientes asintomáticos, con excepción de la cirugía de bajo riesgo.
- No es útil solicitar esta exploración en pacientes asintomáticos de bajo riesgo.

Evaluación de la función ventricular izquierda (LV):

Generalmente se realiza por ecocardiografía, y es razonable su solicitud para las siguientes circunstancias:

- Evaluación preoperatoria correcta de la función del ventrículo izquierdo en los pacientes con disnea de origen desconocido o en los pacientes con ICC acompañada de empeoramiento de la disnea u otros cambios en el estado clínico.
- Nueva evaluación de la función ventricular izquierda en pacientes clínicamente estables, puede ser considerada de rutina.
- En todo paciente con sospecha de patología aórtica, hipertensión pulmonar o patología valvular.

Prueba de esfuerzo para la isquemia miocárdica y la capacidad funcional:

Es razonable renunciar a la prueba de esfuerzo después de realizadas las pruebas antes mencionadas y proceder a la cirugía para los pacientes con riesgo elevado y excelente capacidad funcional.

Se ha de solicitar prueba de esfuerzo bajo los siguientes supuestos:

- Pacientes con riesgo elevado y capacidad funcional desconocida, para evaluar la capacidad funcional si va a cambiar la gestión del tratamiento.

- Para los pacientes con riesgo elevado y de moderada a buena capacidad funcional.
- Para los pacientes con riesgo elevado y capacidad funcional pobre o desconocida, realizar prueba de esfuerzo con imágenes cardíacas con el fin de evaluar la posible isquemia miocárdica

Las pruebas de esfuerzo cardiopulmonar se ha utilizado para una variedad de propósitos, incluyendo la evaluación preoperatoria de los pacientes sometidos a resección pulmonar. El objetivo de la prueba de esfuerzo es hacer hincapié en los sistemas de suministro de oxígeno de todo el sistema cardiopulmonar y estimar la reserva fisiológica de la que el paciente puede disponible después de la cirugía.

Esta prueba puede ser considerada para los pacientes pendientes de ser sometidos a procedimientos de riesgo elevado ya que durante el ejercicio, el pulmón experimenta un aumento en la ventilación, consumo de oxígeno, producción de dióxido de carbono y flujo de sangre similares a los observados en el período post-operatorio después de la resección pulmonar. Por lo tanto, una sola prueba puede utilizarse para evaluar la respuesta fisiológica después de la cirugía. De hecho, un meta-análisis publicado recientemente ha demostrado que la capacidad de ejercicio, expresada como VO₂ pico es menor en los pacientes que desarrollan complicaciones cardiorrespiratorias en el postoperatorio de una resección pulmonar.⁽⁸⁸⁾

En todo paciente con sospecha de isquemia miocárdica o disfunción ventricular derecha esta indicado realizar cateterismo derecho y coronario.⁽⁸⁹⁾ Es también aceptable solicitar para los pacientes con riesgo elevado para la cirugía no cardíaca con mala capacidad funcional ya sea una prueba de estrés dobutamina o exploración de imagen de perfusión cardíaca con radio nucleótidos si el resultado puede hacer cambiar la estrategia terapéutica.

Se debe ofrecer cirugía sin más investigaciones a pacientes con ≤ 2 factores de riesgo y buena capacidad funcional cardíaca. En caso de enfermedad cardíaca activa, ≥ 3 factores de riesgo o pobre capacidad funcional cardíaca es necesaria la revisión cardiológica detallada.

Se ha de evitar resección pulmonar dentro de los 30 días de infarto de miocardio, comenzando la optimización de la terapia médica y la profilaxis secundaria de la enfermedad coronaria tan pronto como sea posible.

El tratamiento anti-isquémico debe continuarse en el período perioperatorio tan pronto como el paciente este en condiciones de tolerarlo, y debe incluir aspirina, estatinas y beta bloqueante. Si el paciente es portador de un stent coronario, se deberá discutir con el cardiólogo tratante, la gestión del tratamiento antiplaquetario en el perioperatorio.

Es importante considerar antes de la cirugía torácica el completar primero el tratamiento de revascularización (cirugía de revascularización coronaria y la intervención coronaria percutánea) en los pacientes con angina crónica estable y convencional según las indicaciones de ACC / AHA.^(77,86,90)

1.1.6.1.2 Evaluación De La Función Pulmonar

En los dos algoritmos funcionales más comúnmente utilizados para la evaluación preoperatoria, el volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV1) postoperatorio predicho (PPO) es fundamental en la elección de nuevas pruebas o incluso excluir a los pacientes de operación sin solicitar más exploraciones(Figura 18).

Se ha de solicitar siempre una espirometría completa dentro de la valoración preoperatoria, y se añadirá el factor de transferencia pulmonar de monóxido de carbono (DLCO)en todos los pacientes, independientemente de los valores espirométricos. Una DLCO de 30% o menos (predicho) se ha relacionado como un factor de riesgo, con mayor readmisión al hospital, y mostró por primera vez ser un predictor independiente de mortalidad y morbilidad postoperatoria en la resección pulmonar.⁽⁸⁹⁾

Es importante considerar la prueba de caminata en banda transportadora para realizar la evaluación funcional en pacientes con riesgo moderado a alto de la disnea postoperatoria, considerando una distancia recorrida de > 400 m como punto de corte para considerar la función como buena. Una prueba que requiere poca tecnología es la prueba de caminata de 6 minutos, pero se ha demostrado que no es la prueba mas adecuada para discriminar los pacientes para resección pulmonar.

El uso de la gammagrafía de ventilación o gammagrafía de perfusión esta indicada para predecir la función pulmonar postoperatoria si se sospecha de una alteración de la relación ventilación/perfusión.⁽⁸⁹⁾

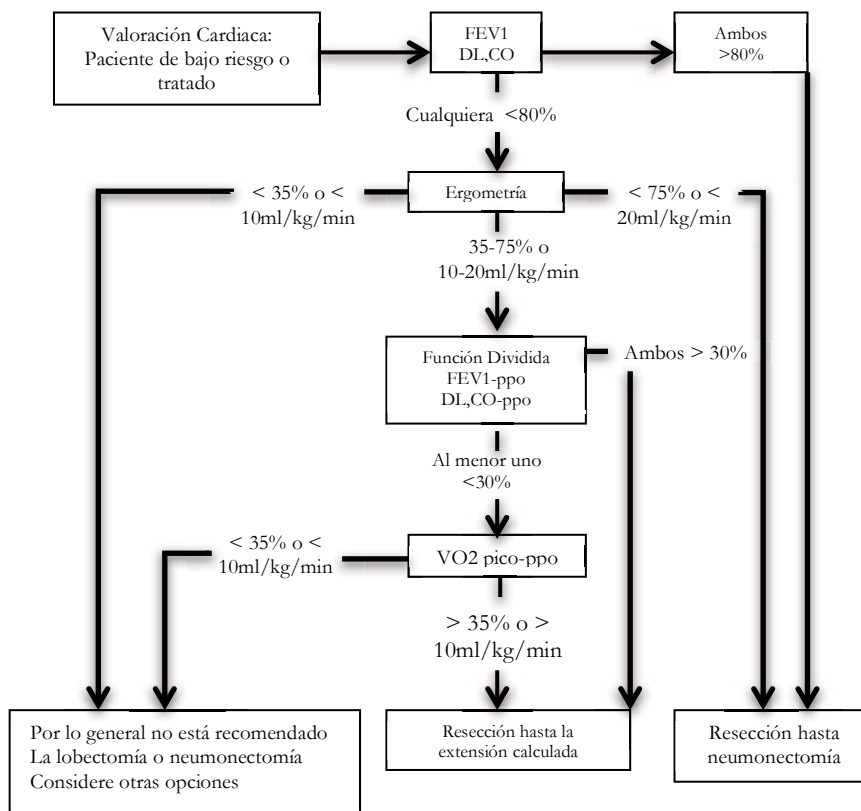
La utilización de la ergometría cardiopulmonar para medir el consumo máximo de oxígeno como parte de la evaluación funcional, está indicado en pacientes con riesgo moderado a alto de la disnea. Considerando como un corte para una buena función postoperatoria $> 15 \text{ ml / kg / min}$.

Esta prueba no sólo permite la evaluación de las reservas cardiopulmonares en general, ya que en caso de una limitación de la capacidad de ejercicio, también es útil para encontrar la razón de la limitación, sea esta pulmonar, cardiovascular o musculo esquelética.

En la actualidad existe un amplio consenso de que los valores de VO_2 pico $\geq 20 \text{ ml/Kg/Min}$, califican para la resección hasta neumonectomía, mientras que los valores, 10 ml/Kg/Min indican un alto riesgo para cualquier resección. Expresado como porcentaje del predicho los valores respectivos son 75% y 40% del predicho.⁽⁸⁹⁾

Se debe ofrecer la resección quirúrgica para los pacientes con bajo riesgo de disnea postoperatoria y a los pacientes en riesgo moderado a alto de la disnea postoperatoria si son conscientes y aceptan los riesgos de la disnea y las complicaciones asociadas.

Considere el uso de la TC cuantitativa o resonancia magnética para predecir la función pulmonar postoperatoria si este servicio está disponible.



Algoritmo para la evaluación de la reserva cardiopulmonar antes de la resección pulmonar en pacientes con cáncer de pulmón.

FEV1: volumen espiratorio forzado en 1 segundo;

DL,CO: la capacidad de difusión del pulmón para el monóxido de carbono;

VO2: consumo de oxígeno;

ppo: predicho postoperatorio.

#: Si VO2 pico no está disponible, la prueba de esfuerzo cardiopulmonar puede ser reemplazado por subir escaleras; sin embargo, si la altitud alcanzando durante subir escaleras es, 22 m, la prueba de esfuerzo cardiopulmonar con medida VO2 pico es muy recomendable"

Figura 12. Algoritmo para la evaluación de la resección pulmonar en relación a las pruebas de funcionalismo pulmonar.

1.1.6.1.3 La Calidad De Vida Postoperatoria / Disnea

En la evaluación preoperatoria se debe considerar el paciente de forma integral, evaluando el estilo de vida, la edad y el entorno familiar así como también optimizando la función pulmonar (broncodilatadores). No debe considerarse a las pruebas de función pulmonar y el ejercicio como sustitutos únicos para la evaluación de la calidad de la vida. Cuando ya se ha estimado la función pulmonar basal y postoperatoria, se ha de añadir al análisis de calidad de vida, un instrumento validado para este fin. (por ejemplo: Escala de Barthel).

Es importante el intentar dentro de lo posible el conteo segmentario pulmonar de cara a la resección quirúrgica con el objetivo de estimar la función pulmonar postoperatoria al detalle.

Ya en el procedimiento quirúrgico y siempre y cuando el campo lo permita, se ha de evitar la neumonectomía mediante la realización de una resección broncoangioplástica o resección sublobar como una medida para intentar disminuir las probabilidades de disnea postoperatoria. Recalcando que el objetivo fundamental es la resección con fines curativos por lo que no se ha de dudar en ser radical si se requiere.

1.1.6.2 CONSIDERACIONES ANESTÉSICAS^(89,91)

Contrario al proceso de anestesia en intervenciones quirúrgicas de otras zonas del cuerpo, en la cirugía torácica la anestesia conlleva importantes consideraciones que el anestesista debe evaluar minuto a minuto, como por ejemplo la disminución de entre el 15% y el 20% de la capacidad funcional residual (CFR) que presenta el paciente en decúbito supino al iniciar la inducción anestésica, esto secundario al desplazamiento cefálico del diafragma y a la disminución del volumen tidal.

Además durante la intubación, la utilización de un dispositivo endotraqueal o endobronquial que modifica el tamaño de la tráquea (generalmente por 30 a 50%) dificultando la ventilación y que a su vez aumenta la resistencia de las vías respiratorias.

El paso de gases fríos y secos por la vía aérea superior puede abolir el mecanismo mucociliar de limpieza con facilidad lo que resulta en acumulación de secreciones; añadido a esto deben ser utilizados los circuitos humidificados para calentar y humidificar los gases inspirados.

Los relajantes musculares causan colapso y ocasionalmente oclusión de la vía aérea superior por caída del paladar blando y disminuyen la respuesta respiratoria a la hipercapnia e hipoxia mediada centralmente.

1.1.6.2.1 Atelectasia

Durante la ventilación bajo anestesia general, el colapso alveolar de los campos pulmonares inferiores y los altos niveles de oxígeno inspiratorio producen atelectasia resultando en deterioro del intercambio gaseoso.

Una opción es la ventilación con presión espiratoria final positiva (PEEP) la cual mejorará la atelectasia, pero a costa de aumentar el riesgo de barotrauma y disminuir el gasto cardíaco por

reducción de la precarga al aumenta la presión intratorácica. Esta disminución del gasto cardíaco derecho afecta el flujo de sangre a través de los vasos pulmonares; por consiguiente la disminución del gasto cardíaco izquierdo afectando el suministro de oxígeno a los tejidos causando hipoxia tisular.

1.1.6.2.2 Pacientes Con Patología Pulmonar Obstructiva Preexistente

Un porcentaje de los pacientes suelen ser ex fumadores o que aún fuman en el ingreso hospitalario para la realización de la cirugía. Las alteraciones o efectos mediados por el uso del tabaco en la anestesia general, incluyen: Hipersecreción y el deterioro del transporte mucociliar, el cual tarda en volver a la normalidad entre 4 a 8 semanas después de dejar de fumar.

Por lo tanto, los anticolinérgicos pueden ser necesarios para tratar el exceso de secreciones de las vías respiratorias.

Existe un aumento de los niveles plasmáticos de carboxihemoglobina que desplaza la curva de disociación de la oxihemoglobina, esta anormalidad tarda de 4 a 6 horas para volver a la normalidad tras suspender el consumo tabáquico.

Son pacientes con un FEV1 reducido y desajustes preexistentes de la relación ventilación perfusión (V/Q). Por lo que a menudo pueden requerir medicamentos para ayudar a la función pulmonar, como esteroides orales o inhalados, broncodilatadores inhalados, estos últimos pueden ser causantes de taquiarritmias.

Los vapores anestésicos son broncodilatadores potentes pero perjudicarán la respuesta contra la vasoconstricción pulmonar hipóxica (VPH), lo que resulta en mayor desajuste V/Q. El óxido nítrico se expande en espacios cerrados y se debe evitar en pacientes con bullas o parénquima enfisematoso, ya que puede expandir o romper las bullas, resultando en un neumotórax o tensión durante la ventilación unipulmonar.

Respecto a los pacientes con patología pulmonar restrictiva, podemos citar como ejemplos de este tipo de patología a la enfermedad pulmonar intersticial, la obesidad mórbida, trastornos

pleurales, y trastornos respiratorios neuromusculares; en algunos casos excepcionales las tumoraciones mediastínicas anteriores de gran volumen.

Una consideración especial para los pacientes con una tumoración mediastínica anterior es que a menudo, los síntomas no se manifiestan hasta después que se anestesia al paciente. La pérdida de tono muscular en la parálisis anestésica puede resultar en el colapso la vía aérea completa. Por lo que se debe tener a mano equipamiento de emergencia para vías respiratorias y en caso de no poder lograrse la ventilación en el intraoperatorio se debe tener la capacidad de realizar bypass cardíaco.

Los pacientes con patología restrictiva pulmonar tienen una disminución preexistente de la capacidad pulmonar total (TLC), y pueden o no tener hipertensión pulmonar asociada, así como alteraciones de la capacidad de difusión pulmonar. Se deben tomar medidas similares a las mencionadas para patología pulmonar obstructiva.

En pacientes con estas características existe un aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca biventricular debido a los efectos depresores cardíacos de los anestésicos inhalados, sobretodo en pacientes con hipertensión pulmonar preexistente y Cor pulmonale.

1.1.6.2.3 Respecto A La Vía Aérea Y La Exclusión Pulmonar

La ventilación unipulmonar (VUP) es casi imprescindible en cirugía torácica y sobre todo en la toracoscópica.

La meta es lograr la exclusión de la mecánica ventilatoria sobre el pulmón que se intervendrá, para ello se puede utilizar uno de varios dispositivos.

Antiguamente se realizaban maniobras de intubación bronquial selectiva con tubo monolumen, en la actualidad el dispositivo mas utilizado es el tubo endotraqueal de doble luz (TDL); (Mallinckrodt Medical, Inc., St. Louis, MO).

El TDL proporcionan una excelente exclusión pulmonar y permiten la aspiración del pulmón no ventilado durante la cirugía.

La mayor parte del tiempo se coloca un tubo de doble luz derecho (TDL-D) cuando se interviene el pulmón izquierdo y un tubo de doble luz izquierdo (TDL-I) cuando la cirugía es sobre el pulmón derecho. La excepción a esto es cuando el bronquio lobar superior derecho sale muy próximo a la Carina traqueal (incidencia de 0,4%). En este caso, un TDL-I se usaría para una cirugía del lado izquierdo. En la mayoría de las instituciones sólo se colocan TDL-I, ya que proporciona una mayor facilidad de uso y un mayor margen de seguridad durante el posicionamiento bronquial, esto se debe a que con TDL-D si el ojo de Murphy para el lóbulo superior derecho se moviliza, el lóbulo superior no ventila y queda hipóxico, pero hasta la fecha no hay datos científicos que mencionen que se moviliza más un TDL-D que uno izquierdo.

Se ha de tener en consideración la lateralidad de la neumonectomía para elegir el tubo endotraqueal que se utilizara (TDL-D/I) Se suelen utilizar TDL-D para resecciones en manga o neumonectomías izquierdas.

Respecto al tamaño del tubo de doble lumen, no hay ciencia exacta para determinar qué tamaño de TDL debe ser colocado.

Debido a que se selecciona un TDL opuesto al lado de la cirugía, siempre se ha de ventilar a través de la luz bronquial, esto hace que sea muy relevante el tamaño del TDL. Un tubo que es demasiado pequeño suele resultar en una pérdida de alrededor del manguito bronquial.

Para compensar una fuga, a menudo se pone un volumen excesivo de aire en el globo bronquial, lo que puede causar trauma de la vía respiratoria, herniación y desalineación del manguito bronquial y rara vez, rotura del bronquio principal. Un tubo demasiado grande puede ser difícil de colocar y da como resultado trauma de las vías respiratorias.

McKenna describe buenos resultados utilizando tubos de doble luz tanto derecho como izquierdo, con medida de 39F para hombres y 37F para las mujeres. Lo ideal es colocarlo apoyado por broncoscopia de fibra óptica introducida en la luz bronquial, corroborando así la alineación del tubo.

La táctica para lograr una ventilación unipulmonar selectiva adecuada es al colocar el tipo de TDL-(D/I) contrario a la lateralidad del pulmón a intervenir, obturar porción traqueal del TDL de manera que el lado quirúrgico quede excluido y dejar abierta la válvula de vaciado permitiendo así el colapso del pulmón, para ello se deja colocado un clamp distal a esta válvula

impidiendo la ventilación por el tubo traqueal; así pues la ventilación contralateral se realiza a través del tubo bronquial.

Respecto a la medición de volúmenes inspiratorios y espiratorios, hay que mencionar que una fuga aérea mayor de 50ml, obliga a revisar fugas aéreas en el campo quirúrgico, las conexiones del ventilador o la posición del tubo endobronquial.

Se debe considerar utilizar una vía venosa central ante el riesgo de hipovolemia por sangrado quirúrgico o cuando se monitorizará la presión venosa central en el postoperatorio. Se requiere un catéter en la arteria pulmonar en los pacientes con hipertensión pulmonar o Cor pulmonale, o para cualquier paciente con hipotensión postoperatoria refractaria al tratamiento con bolos de fluidos.

Los barbitúricos endovenosos tienen la ventaja de no interferir con mecanismos como la VPH, el tono bronquial y brindar estabilidad hemodinámica por lo que son una opción de peso en el entorno de la anestesia para cirugía torácica.

El Fentanilo es un ejemplo de esta buena opción para la cirugía torácica, ya que es un potente analgésico, pero también es de acción corta, lo que permite un rápido despertar de la anestesia.

Concerniente al bloqueo neuromuscular (relajantes), el Pancuronio tiene propiedades vagolíticas y producirá taquicardia. Debe evitarse en pacientes que están en riesgo de taquiarritmias postoperatorias. El Atracurio provoca la liberación de histamina y puede producir broncoespasmo en pacientes con enfermedad de vía aérea reactiva. El resto de los relajantes musculares (tanto despolarizantes y polarizante no destructiva) no tienen ya sea efectos hemodinámicos o sobre la VPH.

El Propofol y los barbitúricos (Tiopental Sódico) disminuyen el gasto cardíaco al disminuir la resistencia vascular sistémica (RVS), causando venodilatación y una disminución del retorno venoso. Una opción es el Etomidato ya que proporciona estabilidad hemodinámica, dado que sus efectos sobre el gasto cardíaco son mínimos.

La Ketamina tiene propiedades simpaticomiméticas que hacen que sea ventajoso utilizar en pacientes con hipovolemia (por ejemplo, cirugía torácica de emergencia), pero debe evitarse en pacientes con hipertensión pulmonar, ya que aumenta PVR.

En cirugía torácica es frecuente la utilización de anestesia epidural para la gestión del dolor postoperatorio producido por la toracotomía y la manipulación pleural (drenajes, síndrome post toracotomía). Además su uso es deseable al considerar que muchos pacientes tienen umbrales bajos del dolor y la relevancia que el estado funcional del enfermo tiene en la fisiología respiratoria. Brinda además la ventaja de evitar los efectos depresores respiratorios de los opiáceos parenterales.

Aunque la epidural se coloca a menudo en el inicio de la cirugía, no está indicado administrar medicamentos por esta vía si no hasta el final del procedimiento. Al no utilizarlo en el transoperatorio se evita la hipotensión debido al bloqueo simpático secundario a la administración de anestesia local y depresión respiratoria posterior a la administración de opiáceos.

Todos los catéteres epidurales se colocan con el paciente despierto, ya sea al comienzo de la cirugía o después de la misma, y es el esquema de analgesia postoperatoria más utilizado, seguido del catéter paravertebral.⁽⁹²⁾ Se suele infundir de forma continua por el catéter una dilución de Fentanilo 5 mg / ml, más Bupivacaína 1/16 mg.

El bloqueo simpático de los anestésicos locales produce una pequeña disminución del VEF1 y FVC, pero la disminución es insignificante al hacer la comparación con los pacientes que se someten a cirugía torácica y no reciben un bloqueo epidural. Otra opción para lograr anestesia locorregional efectiva a nivel costal, es realizar un bloqueo de los nervios intercostales de forma individual. No hay evidencia para sugerir efecto alguno del bloqueo simpático en el tono bronquial.

Se debe ser consciente del riesgo de broncoconstricción en la utilización de medicamentos beta bloqueantes en el contexto de paciente con patología coronaria concomitante e hipertensión.

Respecto a la anemia peroperatoria, La Asociación Americana de Bancos de Sangre en el año 2012, recomendó una estrategia de transfusión restringida en el paciente postquirúrgico si se encuentra asintomático, hemodinámicamente estable y sin cardiopatía coronaria y si además presenta una hemoglobina que oscila entre 7 g / dl a 8 g / dl.⁽⁸⁶⁾

En caso de pacientes hospitalizados con enfermedades cardiovasculares o con síntomas (por ejemplo, dolor de pecho, ortostatismo, IC congestiva) la consideración de la transfusión se hará siempre con hemoglobina <8 g / dl.

En los pacientes postoperatorios, la concentración de hemoglobina de mantenimiento recomendada es ≥ 8 g / dl, a menos que el paciente presente síntomas.

Podemos resumir los objetivos de la anestesia en cirugía torácica de la siguiente manera:

- Minimizar depresión cardíaca y prevenir la isquemia miocárdica.
- Mantener el aporte de oxígeno a los tejidos.
- Reducir al mínimo los aumentos en la presión arterial pulmonar y la resistencia vascular pulmonar
- Minimizar la disfunción V/Q durante la ventilación unipulmonar (VUP). La respuesta normal del cuerpo a la VUP es la de desviar la sangre del pulmón no ventilado (vasos pulmonares se contraen en respuesta a la hipoxia aguda).
- Preservar la VPH durante la anestesia torácica ya que es fundamental para mantener una PaO₂ normal durante la VUP.
- Evitar el riesgo de dehiscencia y de infección, disminuyendo la presión positiva en la zona de sutura bronquial.
- Prevenir el riesgo de insuficiencia pulmonar postoperatoria en todos los pacientes con enfermedad pulmonar preexistente.
- Retirar la intubación del paciente después de la cirugía tan pronto como sea posible.
- En el postoperatorio inmediato, asegurarse de que el paciente está despierto y alerta, y tiene una tos fuerte.
- Reducir al mínimo los factores que pueden conducir a la reintubación después de la operación (inestabilidad hemodinámica, la retención de CO₂).
- Procurar que el tubo endotraqueal se mantenga en su sitio, “Garantizar siempre la vía aérea”.
- Mantener una producción de orina aproximadamente de 30 ml/h.
- Mantener unos niveles de hemoglobina superiores a 7gd/dl.

1.1.6.3 ABORDAJES QUIRÚRGICOS^(88,93)

Se ha de mencionar que hay estudios que demuestran que la supervivencia será superior independientemente del estadio oncológicos, si la maniobra quirúrgica es realizado por un cirujano torácico.⁽⁹⁴⁾

1.1.6.3.1 Toracotomía Posterolateral

Toracotomía posterolateral es el abordaje más comúnmente utilizado para la mayoría de los procedimientos, ya que proporciona la mejor exposición de la cavidad torácica. Se realiza con el paciente en posición de decúbito lateral, dejando el hemitórax con el pulmón afecto expuesto.

La incisión en la piel, en forma de "S" itálica, se lleva a cabo aproximadamente 1 cm por debajo de la punta de la escápula, después de la esterilización adecuada de la zona. Se extiende desde la línea media vertical entre el borde medial de la escápula y la columna torácica posterior y la línea axilar anterior.

Después de la incisión de la piel, el tejido subcutáneo y el músculo dorsal ancho se dividen mediante electrocauterio. Inmediatamente debajo de dorsal ancho se encuentra el músculo serrato anterior, que se puede dividir usando electrocauterización, o utilizando los puntos anatómicos (fascia inter serrato-romboidea) para desinsertarlo y retraerlo hacia anterior (toracotomía con preservación muscular), proporcionando como resultado de este último abordaje menos dolor post-operatorio.

La entrada a la cavidad torácica se logra generalmente a través del quinto espacio intercostal, ya que permite una exposición adecuada de todo el pulmón, pero el cuarto o sexto espacios intercostales también podría ser usados si se busca una mejor exposición de segmento apical o los segmentos inferiores del pulmón.

El espacio intercostal deseado se corrobora después de la retracción de la escápula, contando por palpación las costillas por debajo de la misma.

1.1.6.3.2 **Toracotomía Amiotómica Posterior**

Esta se logra con una pequeña incisión de 4-8 cm en el área de triángulo auscultatorio. Tanto dorsal ancho y serrato anterior se preservan, lo que resulta en menos dolor postoperatorio y una mejor función del hombro y el brazo ipsilateral. La entrada a la cavidad pleural se obtiene de la misma manera como en la toracotomía posterolateral, a través de la división de los músculos intercostales. Facilita pequeñas segmentectomías del pulmón (por ejemplo, resección atípica apical) y debido al mejor resultado estético post-operatorio es comúnmente utilizado por muchos cirujanos torácicos.

1.1.6.3.3 **Toracotomía Axilar**

Realizada con el paciente en posición de decúbito lateral con el brazo en abducción a 90° con el fin de proporcionar acceso a la axila, este enfoque proporciona una excelente exposición de los segmentos apicales del pulmón. Fue introducido en la década de 1970 y todavía sigue siendo uno de los enfoques más clásicos para lesiones apicales. Se realiza una incisión de 5-6 cm, desde el margen posterior del pectoral mayor hasta el margen anterior de la dorsal ancho. Estos músculos se retraen proporcionando acceso a la tercera costilla, por encima del cual el músculo intercostal se divide y se ingresa a la cavidad torácica. Debe tomarse extremo cuidado durante este procedimiento para preservar el nervio torácico largo y la arteria debido a su curso a través del plano de operación por encima de las costillas.

1.1.6.3.4 **Toracotomía Anterior**

Esta técnica tiene la ventaja de mantener al paciente en posición supina, mejorando así la función cardiopulmonar durante la intervención quirúrgica. Se debe colocar la extremidad superior ipsilateral en una posición adecuada y la incisión se realiza sobre el cuarto o quinto espacio intercostal desde la línea axilar media por la curvatura inframamaria hasta la línea paraesternal. El plano de los músculos pectorales se separa y por medio de la división de los músculos intercostales se ingresa a la cavidad torácica.

Una cuidadosa planificación preoperatoria, considerando la disposición de las estructuras anatómicas, apoyados en la tomografía computarizada o la resonancia magnética; y

manteniendo en mente la localización de la lesión pulmonar así como la técnica quirúrgica, ayudará enormemente al cirujano para elegir la incisión correcta, facilitando el procedimiento y disminuyendo las complicaciones.

Por supuesto, la experiencia del cirujano juega también un papel importante, y muchas veces puede ser preferible elegir el tipo de incisión a la que está más acostumbrado. Como norma general, de cara a realizar una neumonectomía, se prefiere una incisión que permita la correcta exposición del mediastino y la manipulación del pulmón.

1.1.6.4 RESECCIÓN PULMONAR

1.1.6.4.1 Cirugía Oncológica Pulmonar

La cirugía directa o sin una amplia batería de exploraciones se puede realizar si todos estos tres criterios se aplican: ganglios linfáticos no sospechosos en la Tc o PET, un tumor ≤ 3 cm (estadio IA), una localización en el tercio exterior del pulmón (recomendación IIA nivel).⁽⁶⁶⁾

1.1.6.4.2 La Neumonectomía^(93,95,96)

La primer neumonectomía de la historia quirúrgica moderna fue realizada por Rudolf Nissen en Basilea, Suiza en 1931, para el tratamiento de bronquiectasias.

La primer neumonectomía por cáncer de pulmón fue realizada por Evarts Graham en abril de 1933, en un colega con diagnóstico de carcinoma pulmonar en el lóbulo superior izquierdo; utilizó para ello la técnica de ligadura en masa del hilio pulmonar, y toracoplastia asociada con buenos resultados.

Posterior a Graham, Edward Archibald realizó en el mismo año la siguiente neumonectomía izquierda introduciendo como cambio en la técnica, la disección del hilio y cierre en masa del mismo. No fue si no hasta Noviembre del mismo año (1933), que Richard Overholt realizó la primer neumonectomía derecha previa disección hilar; dos semanas después William Reinhoff realiza la primer neumonectomía con disección, exposición hilar, y cierre bronquial con sutura discontinua, que sentó entonces las bases para la técnica que aún hoy esta vigente.

En España, la primer neumonectomía fue realizada por el cirujano Plácido González Duarte en el año 1947.

Esta cirugía es una opción quirúrgica valiosa para tratar la neoplasia pulmonar anatómicamente reseccable cuando la lobectomía no permite eliminar el tumor, y se considera hoy que este procedimiento quirúrgico conlleva una mayor mortalidad y morbilidad al compararlo con las resecciones menores.

Una de las claves para una neumonectomía exitosa es la correcta exposición de las estructuras, sin embargo a pesar de los avances en materia peroperatoria y cuidados postoperatorios, la neumonectomía sigue siendo un procedimiento de alto riesgo asociado con la significativa morbilidad y mortalidad postoperatoria.

1.1.6.4.2.1 **Técnica Quirúrgica de la Neumonectomía**^(90,95,96)

Para el abordaje torácico, se puede realizar la resección a través de una toracotomía posterolateral clásica a nivel del 5º espacio intercostal, una toracotomía amiotómica posterior o una toracotomía anterior. Está descrito el abordaje para lograr la resección por videotoracoscopia, pero este procedimiento debe realizarse mediante esta técnica, únicamente por cirujanos muy experimentados.^(80,83)

Para realizar el procedimiento con cierta comodidad, es necesaria la ventilación unipulmonar ya sea con un tubo de doble luz o un bloqueador bronquial.

Una vez situados a nivel de la cavidad pleural, se procede a evaluar la presencia de lesiones en pleural que deberán biopsiarse, se evaluará la extensión locorregional (afectación de aorta, ventrículos, esófago y columna), esto ayudará a determinar la reseccabilidad y valorar si el paciente es candidato a una neumonectomía o una resección de menor envergadura.

En muchas ocasiones el edema no permite visualizar correctamente el estado de las estructuras anatómicas y su compromiso. Por lo que se puede hacer mano de algunas maniobras para completar la resección. Por ejemplo la disección y sección de la vena pulmonar inferior como primer paso, ya que facilita la evaluación y la disección de las estructuras superiores a la misma. Algunos cirujanos prefieren obtener primero el control de las venas pulmonares bajo el pensamiento de que evita la embolización tumoral al manipular el pulmón y realizar la disección, contrario a la antigua creencia, el pulmón no se congestiona al ocluir el flujo a nivel venoso.

1.1.6.4.3 Técnica General de la Neumonectomía

- a) Disección hilar (es mejor si se realiza con tijeras).
- b) Preservación del nervio frénico a menos que no haya otra manera de realizar la resección o que presente invasión tumoral.
- c) Disección de la grasa y ganglios mediastínicos periarteriales.
- d) Se disecciona la arteria hasta el plano subadventicio en toda su circunferencia.
- e) Se procede a la oclusión de la arteria ya sea por un clamp vascular, o un torniquete para evaluar la respuesta hemodinámica (Prueba de Brigand).

La hipotensión, taquicardia o disfunción ventricular derecha traducen una intolerancia hemodinámica para la resección. Si se dispone de un catéter se Swan-Ganz se puede evaluar si las drogas vasodilatadoras pudieran mejorar la función cardiopulmonar lo suficiente para continuar la resección.

- f) Disección y sección de los ramos vagales a nivel del bronquio principal.
- g) La arteria pulmonar puede ligarse con autosutura o con doble ligadura de material no absorbible. Es necesario recordar que si la lesión es muy hilar, se puede acceder a la arteria de forma intrapericardica, teniendo cuidado si el cirujano se ve muy obligado a trabajar cercano a la línea media de no ligar el cono principal de la arteria pulmonar.
- h) El siguiente paso es proceder a la disección, ligadura y sección de las venas pulmonares, basándose en la misma técnica que la utilizada para la arterial pulmonar.
- i) Quedado el pulmón únicamente unido a nivel hilar por el bronquio, se procede a disecar el segmento por el cual se hará la sección bronquial, teniendo cuidado de no realizar una esqueletización demasiado extensa ya que podría conducir a isquemia y fístula broncopleuraleal. Idealmente la sección del bronquio debe ser lo más cercano a la Carina, para evitar que nos quede un fondo de saco y palpando el bronquio antes seccionarlo para corroborar que no seccionemos el tubo endotraqueal. Se aconseja realizar la broncotomía con bisturí frío aunque se realice la sutura con máquina de autosutura.
- j) La sutura bronquial puede hacerse con autosutura o de forma manual. Si se realiza de forma manual, el cierre bronquial debe hacerse con puntos individuales de Vycril 4-0 o Monocryl 3-0.
- k) Respecto al tipo de punto para el cierre bronquial están descritos tanto la técnica de Overholt (Invaginación de la membranosa sobre el ángulo de la pars cartilaginosa) y la técnica de Sweet (Plicatura de la cartilaginosa sobre la membranosa). No existe una

evidencia científica definitiva que establezca que una técnica es menor que otra o de que la sutura mecánica sea mejor que la manual.

- l) Una vez completado el cierre se debe comprobar la aerostasia inundando el tórax con solución salina y pidiendo al anestesista que ejerza una PEEP de >20cmH₂O. Cualquier burbujeo a nivel del muñón debe repararse con un punto de sutura.
- m) Una opción final para proteger el muñón bronquial es el cubrirlo con tejido circundante (pleura, pericardio, músculo), pero es debatible la necesidad de dicha maniobra. Solo siendo necesaria en dos escenarios: Cuando el paciente ha recibido radioterapia neoadyuvante o cuando la neumonectomía es por destrucción pulmonar secundaria a *Micobacterium Tuberculosis*.
- n) Ha de completarse la linfadenectomía mediastínica lo más exhaustivamente posible, más aún si se ha comprobado la afectación del nivel N2. Aunque hay estudios que mencionan que una disección amplia no aporta ventajas si el estadio oncológico es inicial y no se constata afectación locorregional en las pruebas de estadíaje.⁽⁹⁴⁾
- o) Respecto a dejar drenajes pleurales, es aceptable el no dejarlos, como cerrar con drenajes balanceados o incluso dejarlos bajo sello de agua, pero jamás en aspiración. Hay publicaciones que abogan por cualquiera de las dos conductas; recientemente se ha publicado una revisión que sugiere que la utilización de un drenaje pleural balanceado podría estar relacionado con el edema post neumonectomía.^(97,98)

1.1.6.4.4 Algunas Consideraciones de la Neumonectomía Derecha

Neumonectomía derecha: Debido a que el pulmón derecho en condiciones normales ejerce el 60% de la función respiratoria, la neumonectomía derecha es más amputante que la izquierda y de peor pronóstico, asociándose a mayor morbilidad y mortalidad.

- a) Es importante la disección del borde inferior de la vena ácigos hasta su confluencia con la vena cava. En caso de dificultad para abordar y manipular la arteria de forma extrapericardica, una opción es la disección intrapericardica a nivel del surco interaórtico-cava (seno de Theile).
- b) Es importante en este hemitórax el dejar el muñón bronquial cubierto. Actitud que se aplicó sistemáticamente en los pacientes sometidos a resección derecha en nuestra serie.

1.1.6.4.5 Concepto de Neumonectomía Ampliada

Se considera neumonectomía clásica a la cirugía circunscrita a la exéresis extrapericardica de un pulmón y la linfadenectomía mediastínica propia de la cirugía oncológica. En muchas ocasiones la afectación locorregional no permite una resección tal, ya que los hallazgos del campo quirúrgico exhiben afectación parcial de otras estructuras como pared torácica, adventicia de la aorta, fibras musculares del esófago, o afectación limitada de la vena cava superior. Esto obliga a extender la zona a resecar para garantizar márgenes negativos siempre y cuando el grado de afectación no lo contraindique. Se ha descrito incluso la neumonectomía en manguito con resección traqueal o carinal.⁽¹¹⁾

A esto se le conoce como neumonectomía ampliada. De igual manera a la pleuroneumonectomía que se realiza típicamente en el mesotelioma pleural.

Si la neumonectomía se ha hecho intrapericardica es preceptivo cerrar el pericardio con puntos individuales para evitar la luxación cardiaca

Como norma general cada margen quirúrgico de resección debe ser marcado, en el espécimen quirúrgico usualmente con sutura o clips vasculares para valorar la afectación los márgenes y en lecho quirúrgico del paciente para facilitar el tratamiento radioterápico adyuvante.

1.1.6.5 CONSIDERACIONES POSTOPERATORIAS DE LA NEUMONECTOMÍA^(11,99,100,101)

1.1.6.5.1 Hemodinámicas

Después de una neumonectomía, el paciente debe permanecer bajo monitorización estrecha en una unidad de cuidados intensivos y en reposo absoluto al menos durante las primeras 24 horas.

Se ha de mantener una terapéutica con balance negativo de fluidos, cuidando los volúmenes infundidos e ingeridos y utilizando en caso necesario diuréticos, esto con el fin de evitar la hipervolemia y el edema del pulmón remanente.

Es frecuente la aparición dentro de los primeros 7 días del postoperatorio de trastornos del ritmo cardíaco (comúnmente fibrilación auricular), un abordaje médico habitual es el de

administrar antiarrítmicos de forma profiláctica, pero no existe evidencia ventajas en esta conducta.

1.1.6.5.2 **Del Espacio Pleural**

La cavidad pleural del hemitórax intervenido debe quedar colapsada o con una presión inferior a la atmosférica gracias a la hiperinsuflación del pulmón remanente, hecho que se corrobora con la radiografía postoperatoria de control en la que se observa una desviación del mediastino y la tráquea hacia el lado intervenido y una clara elevación diafragmática en ese hemitórax.

Es esperable que la cavidad pleural del hemitórax intervenido se vaya llenando de líquido de forma progresiva, hasta obliterarse o mantener un mínimo de aire en la porción apical (nivel hidroaéreo), este fenómeno se vigila en radiografías de tórax diarias y se debe estar pendiente de cualquier cambio en la cavidad pleural que pueda orientar en una complicación postquirúrgica. La obliteración completa de la cavidad solo se consigue en el 27% de los casos.^(89,102)

El paciente debe permanecer en posición semifowler o semisentado en cama para facilitar los movimientos del diafragma, en caso de no tolerarlo, deberán permanecer en decúbito a 45° con el lado no intervenido en situación más alta respecto al contralateral.

Si el paciente porta drenaje pleural, se puede drenar la cavidad durante los primeros días del postoperatorio, esta maniobra sirve para mantener el muñón bronquial lo mas seco posible y valorar el aspecto del líquido drenado, procurando siempre que la cavidad pleural permanezca bajo presión subatmosférica.

1.1.7 COMPLICACIONES POSTQUIRÚRGICAS.^(103,104,105)

1.1.7.1 COMPLICACIONES PLEURALES

1.1.7.1.1 **Hemotórax**

El llenado rápido de la cavidad puede aparecer en las primeras 24 horas postquirúrgicas, y es más frecuente después de una pleuroneumectomía.

El paciente suele presentar signos de anemia aguda, taquicardia e hipotensión y shock. La radiología muestra una cavidad de neumonectomía llena. La salida abundante de material hemático por el drenaje puede no suceder en caso de ocupación por coágulos.

El tratamiento será la reintervención para controlar el origen del sangrado y la reposición de la volemia.

1.1.7.1.2 **Quilotórax**

Es una complicación muy poco frecuente, que suele aparecer a los 15 días de la intervención. Debe sospecharse la aparición de un quilotórax si se observa un llenado rápido de la cavidad de neumonectomía. El diagnóstico se hace al objetivar en la toracocentesis un líquido de aspecto lechoso con elevados niveles de triglicéridos y escaso contenido en colesterol.

Si el paciente está asintomático y el llenado es lento se puede hacer un manejo conservador con dieta enteral baja en grasas y enriquecida con triglicéridos de cadena media, o dieta absoluta y nutrición parenteral total. Ante la presencia de signos de aumento de la presión venosa central (taquicardia, disnea e hipotensión) por un llenado demasiado rápido, requerirá la colocación de un drenaje pleural y soporte nutricional.

En aquellos casos en los que el manejo conservador no resuelva la complicación puede ser necesaria la reintervención para ligar el conducto torácico. La linfografía puede identificar casos en los que se deba continuar un manejo conservador o intentar otra estrategia como la linfoesclerosis.

El tratamiento con Octreotide a dosis de 0.1mg/ 8 horas subcutáneo, asociado a la nutrición parenteral puede ayudar a la resolución del quilotórax, evitando una nueva intervención quirúrgica, de elevado riesgo en una neumonectomía.

1.1.7.1.3 **Neumotórax contralateral**

La aparición de un neumotórax contralateral es poco frecuente pero presenta una elevada mortalidad. Las causas suelen ser la rotura de blebs o bullas preexistentes o la lesión intraoperatoria de la pleura mediastínica contralateral. El paciente puede presentar

hipotensión, disnea e hipoxemia y el tratamiento consiste en la colocación urgente de un drenaje pleural.

1.1.7.1.4 Fístula broncopleural y Empiema pleural

La fístula broncopleural se define como la comunicación entre el árbol bronquial y la cavidad pleural. La frecuencia de aparición se encuentra entre el 1,5 y el 4,5% y se asocia a una mortalidad entre el 29-79% según las series publicadas.^(106,107,108)

Entre los factores de riesgo se incluyen los procedimientos sobre el lado derecho, un muñón bronquial largo (>25mm), la existencia de tumor residual, tratamiento concurrente de radioterapia o quimioterapia, defectos en la cicatrización y ventilación mecánica prolongada en el postoperatorio.

El problema a evitar es el paso de contenido de la cavidad al pulmón contralateral, con la consecuente sobreinfección e insuficiencia respiratoria.

Si la fístula aparece de forma temprana la clínica suele ser muy sugestiva con expectoración purulenta o hemoptoica, fiebre e insuficiencia respiratoria. Si la aparición es tardía la clínica puede ser menos clara.

Los hallazgos radiológicos específicos habituales son el desplazamiento mediastínico contralateral, la aparición de un nivel hidroaéreo, o la disminución del nivel preexistente.⁽¹⁰⁹⁾ La infección de la cavidad postneumonectomía aparece en aproximadamente el 5% de los pacientes.

El empiema temprano, entre los 10 y los 14 días post intervención, puede deberse a la contaminación intraoperatoria de la cavidad pleural, a partir de un foco infeccioso del pulmón extirpado o a la existencia de una fístula broncopleural.

El empiema tardío, suele aparecer a partir de los 3 meses postoperatorios, pero se han descrito casos hasta 40 años después de la intervención. El origen suele ser una infección por vía hematogena.

La mayoría de las infecciones son causadas por estafilococos, estreptococos, bacilos gram-negativos y anaerobios, pero hasta en un 50% las infecciones son polimicrobianas.

El paciente suele presentar fiebre y expectoración purulenta, aunque en los empiemas tardíos puede ser silente, con síntomas no específicos (anorexia, pérdida de peso, febrícula) y el diagnóstico se confirma con un análisis del líquido pleural.

El tratamiento inicial va encaminado a evitar la broncoaspiración del pulmón contralateral, e incluye la colocación de un drenaje pleural y el inicio de antibióticos sistémicos de forma empírica.

Si la fístula aparece en las primeras 48 horas del postoperatorio y no está asociada a empiema, el tratamiento será intentar suturar nuevamente el muñón bronquial, ya que suele deberse a un fallo de la misma. Se realizará cierre del muñón y cobertura del mismo con tejido vascularizado.

En aquellos pacientes en los que persiste acúmulo de líquido a pesar de un drenaje pleural correctamente colocado, puede ser necesaria la realización de una toracostomía, que permite mantener la cavidad limpia y el desarrollo de un tejido de granulación que va disminuyendo el tamaño de la toracostomía de forma progresiva. El posterior cierre de la toracostomía, una vez se ha conseguido que los cultivos sean negativos puede hacerse mediante una mioplastia y omentoplastia, y en algunos casos en los que la cavidad sea de gran tamaño, puede ser necesaria una toracoplastia.

En los pacientes que presentan empiema pleural sin fístula, el manejo inicial será el mismo, colocación de drenaje pleural.

En algunos centros se realiza limpieza de la cavidad mediante videotoracoscopia y posteriormente un lavado continuo de la cavidad en el postoperatorio, colocando varios drenajes en la cavidad, y que se mantienen hasta que los cultivos del líquido son negativos.

1.1.7.2 COMPLICACIONES PULMONARES

Se ha mencionado que como conjunto las complicaciones pulmonares representan entre el 15 y el 37.5% de las complicaciones postoperatorias.⁽¹⁴⁾

1.1.7.2.1 Tromboembolia pulmonar (TEP)^(89,110)

Se define como la oclusión de parte del sistema arterial de los pulmones a causa de un émbolo o trombo. Su incidencia se sitúa entre el 5 y el 7%. Tiene como alteración subyacente la movilización de un trombo (aire, grasa, coagulo, tumor), localizado en el circuito venoso periférico que viaja hasta situarse en el árbol arterial pulmonar, causando isquemia distal y muerte celular secundaria.

La mayoría de las series mencionan una mortalidad de hasta el 25% sobre la incidencia.

Dentro de los factores etiopatogénicos encontramos:

- Agresión tisular vascular: Trauma vascular, inflamación.
- Hiperviscosidad y estasis sanguínea: Shock, hipovolemia, deshidratación, insuficiencia cardíaca congestiva.
- Alteraciones del sistema de coagulación: Policitemia Vera, drepanocitosis, embarazo, anticonceptivos orales, neoplasias

Pueden estar presente una gran gama de signos y síntomas entre ellos: Disnea, dolor torácico, taquipnea, tos, derrame pleural, hipoxemia, hipocapnia, hipotensión, disfunción ventricular derecha, ingurgitación venosa yugular.

Una herramienta útil ante la sospecha clínica, es la escala de Wells (Tabla 6), que estadifica el riesgo del paciente y la probabilidad de sufrir un TEP.

Criterios	Puntaje
Síntomas clínicos de trombosis venosa profunda	3 puntos
Otros diagnósticos menos probables que la embolia pulmonar	3 puntos
Frecuencia cardíaca >100	1.5 puntos
Inmovilización ≥ 3 días, o cirugía en los 4 días previos.	1.5 puntos
Antecedente de trombosis venosa profunda y/o tromboembolia pulmonar previa	1,5 puntos
Hemoptisis	1 punto
Enfermedad oncológica	1 punto
Probabilidad	Puntaje
<i>Evaluación de probabilidad clínica</i>	
Alta	> 6 puntos
Moderada	2 – 6 puntos
Baja	< 2 puntos
<i>Evaluación de simplificada de la probabilidad clínica</i>	
Tromboembolia pulmonar poco probable	≤ 4 puntos
Tromboembolia pulmonar probable	> 4 puntos

Tabla 6. Escala de Wells para el riesgo de Tromboembolismo Pulmonar.

Dentro de las pruebas diagnósticas, los valores de Dímero D, inicialmente, podrían ser orientativos, una cifra menor de 500ng/ml, prácticamente descartaría el diagnóstico. Valores por encima de 500ng/ml haría que el paciente fuera tributario a Gammagrafía V/Q y/o Angiotomografía pulmonar.

Se debe complementar el diagnóstico con exploraciones de apoyo como: ECG (detectar arritmias), ecocardiograma (estudia la estructura, motilidad y contenido de las cavidades cardíacas), gasometría arterial (valora el estado metabólico inicial), determinación de otros reactantes de fase aguda (lactato deshidrogenasa; LDH, Troponinas).

En los pacientes con una Gammagrafía V/Q normal, no se requerirán más exploraciones. En el contexto de una prueba que indique alta probabilidad, se deberá iniciar anticoagulación inmediata. Y en pacientes con muy bajo, bajo, o riesgo intermedio, o paciente con exploración no concluyente, se necesitan más pruebas.

Se valorará realizar una embolectomía cuando esté contraindicada la trombolisis o cuando esta ha fallado.

TRATAMIENTO:

- Corregir hipoxemia e hipotensión.
- Anticoagulación: Enoxaparina: 1mg/kg/día/ subcutáneo o endovenoso.
- Heparina: 80UI/kg/IV (bolus), continuando con dosis de mantenimiento de 18 UI/Kg/h, para mantener valores de TTPa de entre 1.5 – 2.5 del control.
- Si estuviera contraindicada la anticoagulación el paciente será tributario de colocación de un filtro de Vena Cava inferior
- En caso de requerirse fibrinólisis, se recomienda Tenecteplase 30-50mg, bolus IV. O Alteplase: 100mg IV/bolus en dos horas.

1.1.7.2.2 Edema Pulmonar

Se describe para el edema pulmonar una incidencia de global del 2 a 5% en postoperatorio de cirugía torácica, y es tres veces más frecuente en neumonectomías derechas en comparación

con la intervención contralateral. (4-7% post neumonectomía, 2-3% en izquierdas vs 7,1% en derechas)⁽⁸⁹⁾.

La mortalidad ronda entre el 25% y 50% en los pacientes que desarrollan esta complicación.⁽⁸⁹⁾

Fisiopatológicamente se trata de edema inicialmente intersticial y posteriormente alveolar promovido por el aumento de la presión hidrostática y/o disminución de la presión coloidosmótica en la vasculatura pulmonar. El mecanismo subyacente de la lesión puede ser las altas concentraciones de oxígeno inspirado en el intraoperatorio, asociadas a la ventilación unipulmonar, la lesión isquémica y de reperfusión en el pulmón remanente.

Aunque la patogénesis es incierta y con mayor probabilidad de origen multifactorial, se cree que representa una forma de síndrome de distres respiratorio agudo (SDRA).

El cuadro clínico se caracteriza por la dificultad respiratoria y la hipoxemia grave e hipocapnia dentro de las 72 horas de la cirugía, acompañado de ansiedad, disnea, taquipnea, hipotensión, taquicardia, crepitantes pulmonares a la auscultación, y pudiendo acompañarse o no de deterioro de estado de alerta y/o dolor torácico. Ventilatoriamente hay alteración del intercambio gaseoso, disminución del “compliance” pulmonar e hipertensión pulmonar secundaria.

El diagnóstico es básicamente clínico-radiológico. Se apoya en exploraciones complementarias como:

- Radiografía de tórax: en la que se observan infiltrados pulmonares bilaterales.
- Determinación de valores séricos de: Péptido natriurético cerebral, O₂, CO₂, HCO₃, reactantes de fase aguda como troponinas. Teniendo en cuenta que una PaO₂/FiO₂: < 300 mmHg traduce EPP, y < 200 mmHg un SDRA.
- Monitorización cardiopulmonar invasiva: Presión en cuña de arteria pulmonar: (>20mmHg orienta a origen cardiogénico).
- Electrocardiograma: descartar arritmia / lesión miocárdica.

El tratamiento consiste en aportes de oxígeno suplementario, vasodilatadores, inótrópos, vasodilatadores pulmonares, y si es necesaria la ventilación mecánica invasiva, se ha de mantener una estrategia neumo protectora

1.1.7.2.3 Atelectasia y Neumonía

Las complicaciones de índole respiratoria están presentes hasta en el 50% de los pacientes después de neumonectomía y son la principal causa de mortalidad en 30 días.^(111,112)

La atelectasia es una complicación muy frecuente en el contexto de la cirugía torácica debido a la instrumentación de la vía aérea, la ventilación unipulmonar y el dolor postoperatorio. La incidencia ronda el 50% en las 24h del postoperatorio, y entre el 5-26% de los pacientes presentarán neumonía durante el ingreso. La mortalidad de ambas entidades puede suponer hasta un 60% en el postoperatorio de cirugía torácica.⁽⁸⁹⁾

Suelen presentarse entre el primer y el séptimo día postoperatorio y los factores de riesgo para su desarrollo son la edad avanzada, sexo masculino, estado nutricional deficiente, tabaquismo, enfermedad neoplásica, EPOC, FEV1 <1.500 ml, anemia, transfusión hemoderivados, neoadyuvancia, colonización preoperatoria de la vía aérea, tiempo quirúrgico prolongado, extensión de la resección, ingreso en UCI y dolor mal controlado.

El eje central de la atelectasia es la hipoventilación, generalmente por dolor, oclusión de la vía aérea (cuerpo extraño, moco), disfunción diafragmática y mucociliar, y la posición del paciente en decúbito lateral, razón por la que es indispensable una buena higiene respiratoria y dentro de la medida de lo posible el preservar el nervio frénico.^(89,93)

La causa más común de aparición de una neumonía en el postoperatorio es la colonización de patógenos de la vía aérea superior por causas como instrumentación (intubación), exposición a patógenos del medio hospitalario como *Haemophilus Influenzae*, *Streptococcus Pneumoniae* y otros estreptococos, *Estafilococo Dorado*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter spp*, *Legionella* (en el 33% la etiología es polimicrobiana).

El paciente podrá presentar fiebre, dolor torácico, taquipnea, disnea, desaturación, aumento y/o cambio en las secreciones bronquiales, roncus o crepitantes a la auscultación.

El diagnóstico se realiza por una clínica respiratoria sugestiva y cambios patológicos en la radiografía de tórax (infiltrado pulmonar, desplazamiento traqueal hacia la zona atelectásica, broncograma aéreo). Se acompaña de alteraciones analíticas leucocitosis y neutrofilia,

elevación de reactantes de fase aguda, (velocidad de sedimentación globular, procalcitonina) y alteración del equilibrio ácido base (acidosis, hipoxia, hipo o hipercapnia).

Se debe realizar despistaje específico dentro de lo posible: cultivo de esputo, hemocultivo y/o fibrobroncoscopia para valorar estructura de la vía aérea, y obtener muestra y aspirar secreciones.

El tratamiento consistirá en control adecuado del dolor, fisioterapia respiratoria, humidificantes de la vía aérea, y cobertura antibiótica empírica que se cambiará a específica según el antibiograma. Puede ser necesaria la ventilación mecánica no invasiva con PEEP en algunos pacientes.

Para prevenir esta complicación basta con la profilaxis antibiótica de rutina en la resección pulmonar, instaurada en quirófano si la cirugía ha sido limpia y de duración aceptable, si es contaminada o sucia, deberá administrarse antibioticoterapia profiláctica por 7 a 10 días de forma empírica y posteriormente ajustada al antibiograma.

1.1.7.3 COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES^(89,103-105)

1.1.7.3.1 Síndrome Coronario Agudo /Infarto al Miocardio

Se describe para el síndrome coronario agudo en el postoperatorio de neumonectomía una incidencia que oscila entre el 1,5 y el 5% de los casos⁽⁸⁹⁾. Suele presentarse entre el primer y el quinto día postoperatorio, con una mortalidad estimada entre el 17 y el 41%.

1.1.7.3.2 Alteraciones del ritmo cardíaco

La arritmia cardíaca es la complicación cardiovascular más frecuente, con una incidencia de hasta un 35%⁽⁸⁹⁾, presentándose entre el primer y el séptimo día postoperatorio (con un pico de incidencia a las 72 horas). Entre las alteraciones de la conducción, son más frecuentes las supraventriculares y dentro de estas fibrilación auricular.

Se ha descrito que hasta el 81%⁽⁸⁹⁾ de los pacientes fallecidos en el postoperatorio de neumonectomía presentaron algún tipo de arritmia. La tasa de mortalidad asociada con arritmias post-neumonectomía puede ser de hasta el 20%.

El origen de estas complicaciones es multifactorial, participando factores como hipovolemia, hipoxemia, manipulación cardíaca, dolor mal controlado, patología tromboembólica, trastornos hidroelectrolíticos, hipercapnia, dilatación auricular y desplazamiento mediastínico.

Prácticamente se han descrito los mismos factores de riesgo para la el síndrome coronario agudo como para la arritmia cardíaca, entre ellos: Edad mayor de 65 años, neumonectomía derecha, sexo masculino, incisión clamshell, neumonectomía intrapericárdica, resección extra pleural, enfermedad arterial coronaria preexistente e hipertensión.

Tanto para la arritmia como para el síndrome coronario agudo, el cuadro clínico es similar, se caracteriza por: dolor torácico, disnea, náusea, vómito diaforesis, híper/hipotensión arterial, shock cardiogénico, deterioro del estado de alerta y ansiedad.

Aunque la sospecha diagnóstica se basa en la clínica, el cirujano deberá apoyarse en exploraciones que evalúen la función cardíaca y la oxigenación miocárdica. Debe realizarse un electrocardiograma, analítica sanguínea para valorar iones, hemoglobina, hematocrito, coagulación, movilización de enzimas cardíacas y de otros reactantes de fase aguda. Si es necesario se solicitará un ecocardiograma transtorácico o transesofágico.

El tratamiento debe corregir las posibles causas subyacentes (anemia, hipovolemia, alteración de iones, corrección de estado ácido base) y varía en función de la naturaleza de la arritmia, del grado de isquemia cardíaca y/o el grado de compromiso cardiopulmonar asociado.

Se colocará al paciente bajo monitorización cardiorrespiratoria permanente y se iniciará aporte de oxígeno suplementario.

En caso de síndrome coronario agudo se iniciará tratamiento con aspirina, nitroglicerina y cloruro mórfico. Debe valorarse la necesidad de trombolisis o angioplastia.

En caso de arritmia cardíaca se debe iniciar anticoagulación y tratamiento con fármacos antiarrítmicos (Amiodarona) hasta la reversión a ritmo sinusal.

La cardioversión eléctrica urgente de taquiarritmias supraventriculares se indicará si hay signos de isquemia miocárdica, bajo gasto cardíaco (edema pulmonar), o existencia de antecedentes de síndromes de preexcitación.

El uso de antiarrítmicos de forma profiláctica en el pre y el intraoperatorio de pacientes de cirugía torácica no cardíaca no posee una indicación estricta. Se ha de mantener en el periodo peroperatorio el betabloqueante prescrito preoperatoriamente de forma profiláctica.

1.1.7.3.3 Fallo Cardíaco Ventricular Derecho⁽⁸⁹⁾

Factores etiopatogénicos relacionados con la aparición de esta complicación son los siguientes:

- Hipoxemia.
- Hipercapnia.
- Acidosis.
- Anemia.
- Aumento de la postcarga.
- Descenso de la contractilidad miocárdica por aumento de la presión telediastólica, del ventrículo derecho.
- Descenso de la precarga ventricular izquierda por desviación del septo interventricular por volúmenes ventriculares derechos elevados.
- Disminución del flujo coronario.
- Parámetros ventilatorios como PEEP elevada.

El paciente puede presentar una clínica de arritmia ventricular o supraventricular por distensión auricular, alteración del estado de alerta, signos de congestión venosa por fallo en cavidades derechas (anasarca, hepatomegalia) o bajo gasto cardíaco.

La monitorización cardiopulmonar invasiva con catéter de Swan-Ganz o catéter venoso central mostrará una presión venosa central y de arteria pulmonar elevadas. La presión de enclavamiento pulmonar puede ser normal o baja. Para el diagnóstico también serán útiles el electrocardiograma y el ecocardiograma transtorácico.

El tratamiento debe incluir medidas que disminuyan la postcarga y mejoren la contractilidad cardíaca (inotrópicos y vasodilatadores pulmonares y sistémicos)

1.1.7.3.4 **Herniación Cardíaca**⁽⁸⁹⁾

La herniación del corazón a través del defecto del pericardio es una complicación poco frecuente con una elevada mortalidad de más del 50%, puesto que puede producirse una torsión cardíaca.

Para producirse es indispensable que se establezca alguna de las siguientes situaciones:

- Pérdida de la integridad pericárdica (neumonectomía intrapericárdica),
- Pérdida de presión en la cavidad de neumonectomía (aspiración torácica, decúbito lateral sobre el lado intervenido, ventilación con volúmenes elevados en el hemitórax contralateral)

Suele aparecer al tercer día postquirúrgico como una hipotensión súbita, con dolor torácico, cianosis, signos sugestivos de síndrome de vena cava superior y shock, que suele estar inmediatamente precedido de tos, vómito o movilización del paciente.

Como exploraciones complementarias al diagnóstico se incluyen la Radiografía de tórax, el Electrocardiograma y el Ecocardiograma transtorácico / transesofágico.

El tratamiento requiere una reintervención urgente para reposicionar el corazón y cerrar el defecto pericárdico. Mientras tanto pueden ser necesarias medidas de soporte hemodinámico, la colocación del paciente con el hemitórax intervenido hacia arriba o incluso inyectar de 1 a 2 litros de aire dentro del hemitórax intervenido, como medida para reposicionar el mediastino y tratar reducir la luxación cardíaca.

Se ha de evitar volúmenes y presiones altas en la ventilación, aspiración en el hemitórax intervenido. El cerrar el pericardio o suturar sus bordes al miocardio son actuaciones que van a prevenir la aparición de esta complicación.

Recomendaciones

- Los hallazgos radiológicos específicos habituales de una fístula broncopleural son el desplazamiento mediastínico contralateral, la aparición de un nivel hidroaéreo, o la disminución del nivel preexistente.
- El tratamiento inicial consiste en evitar la broncoaspiración del pulmón contralateral, mediante la colocación de un drenaje pleural.

- Se debe sospechar un quilotórax si se observa un llenado de la cavidad de neumonectomía rápido en el período postoperatorio temprano.
- Un cuadro de hipotensión brusca con síndrome de vena cava superior debe hacer sospechar de una herniación cardíaca.

1.1.7.3.5 Síndrome postneumonectomía^(79,113,114,115)

El síndrome posneumonectomía fue un término introducido por Wasserman et al en 1979, esta entidad se genera por un desplazamiento exagerado del mediastino hacia el lado operado, que ocasiona la compresión de la vía aérea entre las estructuras adyacentes.

Sin importar la lateralidad de la neumonectomía el desplazamiento excesivo del mediastino resulta en la obstrucción de las vías respiratorias. Ambos síndromes (derecho e izquierdo) presentan disnea progresiva y estridor que causa síntomas crecientes e incapacitantes y ausencia de líquido en la cavidad pleural posneumonectomía; sin embargo cuando la neumonectomía es izquierda se observa estrechez del bronquio intermediario secundario al desplazamiento pulmonar. Otros síntomas descritos, como la hipotensión arterial por bajo gasto cardíaco y la disfagia, se han asociado a este síndrome en la literatura médica y son más frecuentes cuando la neumonectomía es derecha.

Si bien se trata de una complicación tardía e infrecuente en la neumonectomía derecha, hay varias publicaciones que lo describen. Por el contrario, sólo se ha descrito de forma anecdótica cuando la neumonectomía es izquierda (SPNI)⁽¹¹³⁾. Y se presenta preferentemente en pacientes pediátricos y mujeres jóvenes ya que poseen una mayor elasticidad de los tejidos que contribuye a un desplazamiento exagerado del mediastino hacia el lado intervenido.

La fisiopatología, las manifestaciones clínicas, el pronóstico y el tratamiento son similares para ambos lados. La rotación se acompañan de herniación e hiperinflación del pulmón restante. La tráquea y bronquio principal se desplazan hacia el espacio de la neumonectomía, y el bronquio principal se comprime entre la arteria pulmonar izquierda y la columna vertebral o la aorta descendente, en el caso de la neumonectomía derecha, o entre la arteria pulmonar derecha y la columna vertebral o la aorta en el caso de la neumonectomía izquierda.

En la literatura médica se han propuesto diversos tratamientos para este síndrome, tanto del lado derecho como del izquierdo. Algunas de ellas son francamente anecdóticas, como la

división del arco aórtico e interposición de una prótesis vascular entre la aorta ascendente y la aorta descendente, o la frenectomía para disminuir la compresión pulmonar derecha. Otras opciones quirúrgicas incluyen la liberación quirúrgica del mediastino y relleno de la cavidad con una prótesis expandible de Silastic como el tratamiento de elección. Sin embargo, algunos han comunicado el fracaso de esta técnica por la hipercorrección o por la asociación de broncomalacia.^(114,115,116,117)

Gracias al desarrollo de endoprótesis metálicas autoexpandibles, el tratamiento endoscópico se utiliza cada vez más. Constituye una técnica menos agresiva, de menor riesgo operatorio y con resultados satisfactorios demostrados, aún en pacientes con broncomalacia. Cabe mencionar que con esta última técnica podrían presentarse como complicaciones tardías la obstrucción por granulomas, migración de la prótesis o la erosión de la arteria pulmonar. En caso de que sea necesaria la colocación de una endoprótesis debido a malacia, se aconseja utilizar una prótesis metálica autoexpandible.^(114,115,116,117)

1.1.8 FACTORES PRONÓSTICOS

Son numerosos los factores que influyen en el pronóstico de un paciente con cáncer de pulmón y su conocimiento permite evaluar la evolución del paciente y la enfermedad. Se pueden subdividir según su relación con el paciente, la enfermedad y el tratamiento.

1.1.8.1 Factores Pronósticos Dependientes Del Paciente

Se ha descrito desde hace 25 años (Feinstein y Welsh 1990)⁽⁴⁴⁾ una variedad de factores relacionados que tienen implicación pronóstica como lo son:

1. Presencia de forma leve o ausencia de síntomas pulmonares en el paciente.
2. Presencia de síntomas pulmonares o sistémicos primarios.
3. Síntomas locorregionales o mediastínicos o la pérdida de peso superior a 20% en más de 6 meses.
4. Pérdida de peso extrema (más del 20% en menos de 6 meses), disnea severa o sintomatología metastásica.
5. Comorbilidad diagnóstica o efectos severos del tumor.

1.1.8.1.1 Pérdida de Peso

Se ha descrito que la pérdida de peso se relaciona a una peor respuesta al tratamiento oncológico; y que una disminución de peso superior a 4.5 kg o del 5% se asocia a un descenso de la supervivencia y a mayor incidencia de complicaciones postoperatorias.^(118,119) Sin embargo la obesidad también esta relacionada a este tipo de complicaciones.

1.1.8.1.2 Grado de Capacidad Física o Performance Status

De vital importancia; se mide mediante sistemas como el ECOG o la clasificación funcional de Karnofsky (1949) (Tabla 7). Se relaciona directa y estrechamente con la respuesta al tratamiento. Un paciente con un índice de Karnofsky inferior o igual a 70 suele presentar una supervivencia menor a quienes están por arriba de ese puntaje.⁽¹²⁰⁾

Capacidad para Realizar Actividad Normal y Trabajar	
A	100% Sin enfermedad
	90% Signos / Síntomas menores
	80% Actividad normal con esfuerzo
B	Incapaz de Trabajar, Vive en Casa, Atiende sus Necesidades pero Precisa Ayuda
	70% No actividad normal
	60% Precisa asistencia ocasional
	50% Precisa asistencia frecuente y cuidados médicos
	40% Requiere cuidados especiales
C	Incapaz de Cuidarse por Si Mismo, Precisa Hospitalización
	30% Hospitalización necesaria
	20% Estado grave/ Tratamiento de soporte
	10% Moribundo
	0% Muerto

Tabla 7. Índice de Karnofsky

1.1.8.1.3 Comorbilidad Asociada.⁽¹²¹⁾

El resto de patologías ya sean agudas o crónicas que en el paciente se asocian a la enfermedad neoplásica también juegan un papel importante en el pronóstico. Pueden ser enfermedades

respiratorias (EPOC, Asma, Fibrosis pulmonar), cardiovasculares (arritmia, isquemia cardíaca, hipertensión arterial), o sistémicas (Diabetes Mellitus, insuficiencia hepática o renal).

1.1.8.1.4 **Edad**

Se considera como un factor independiente para mortalidad en la cirugía de resección por cáncer pulmonar. Un paciente mayor de 70 años presenta un 14% de mortalidad al someterse a una neumonectomía, lo cual un riesgo dos veces superior al asumido por un paciente diez años menor, sometido al mismo tipo de intervención quirúrgica.⁽¹²¹⁾

1.1.8.1.5 **Sexo**

Hay estudios que sugieren que la mujer presenta mejor supervivencia no solo en la enfermedad localmente avanzada tributaria de tratamiento quirúrgico, si no también en la enfermedad avanzada.^(122,123,124)

1.1.8.2 **Factores Pronósticos Dependientes Del Tumor**

1.1.8.2.1 **Histología**⁽¹²⁵⁾

La capacidad de metastatizar es un factor fundamental en la evolución y pronóstico de la enfermedad. La mayoría de las series quirúrgicas muestran peor supervivencia en cánceres con mala diferenciación, mayormente el de células no pequeña y el adenocarcinoma, en comparación con el epidermoide, por la razón antes mencionada.

1.1.8.2.2 **Extensión de la Enfermedad**

Es el factor que mayor relevancia tiene en cuanto al pronóstico y al tratamiento, y se evalúa con la clasificación TNM actual (2009). Los estadios oncológicos iniciales en los que el tumor esta localizado y es de pequeño tamaño (< 3 cm), tienen mejor supervivencia a largo plazo.⁽¹²⁵⁾

Otros factores que describen una afectación locorregional más extensa como lo son la afectación ganglionar peribronquial o mediastínica, de gran tamaño o en más de un nivel, o la afectación de la pleura visceral, tienen una supervivencia mucho menor en comparación con los pacientes que no presentan estas características de extensión.⁽¹²⁵⁾

1.1.8.2.3 Parámetros Biológicos Del Tumor

Los tumores con menor grado de diferenciación histológica (mayor aneuploidia) se correlacionan con peor pronóstico.

Mutaciones como K-ras, ALK, EGFR, AKT1, BRAF, también tienen implicaciones pronósticas y de tratamiento.^(24,30)

De igual forma niveles elevados de mRNA del receptor β del Ácido Retinoico se relacionan con una mayor mortalidad en estadio inicial (estadio I), por el contrario la supervivencia es mejor si se encuentran niveles elevados de mRNA del ERCC1 o de BRCA1.^(38,125)

1.1.8.2.4 Marcadores Serológicos

Existen muchos marcadores serológicos sin embargo el más estudiado es el CEA, que al detectarse de forma prequirúrgica en cifras elevadas, se relaciona con mayor recidiva. De igual manera la trombocitosis o los niveles elevados de LDH se asocian con peor pronóstico.⁽¹²⁰⁾

1.1.8.3 Factores Pronósticos Dependientes Del Tratamiento^(34,43,125)

Hasta el momento no existe un estudio que establezca la superioridad del tratamiento médico sobre el quirúrgico. Por lo que bajo esta misma óptica y apoyados en la literatura actual se puede decir que la resección completa acompañado o no según sea el caso, de tratamiento preoperatorio, es el principal factor para garantizar una mayor supervivencia.

Respecto a la resección pulmonar, se ha observado que las resecciones atípicas presentan una mayor tasa de recidiva.⁽⁵²⁾

En el ámbito del tratamiento no quirúrgico, existen factores que sugieren buen pronóstico como lo son la respuesta completa a nivel de la lesión y de las adenopatías afectas al tratamiento quimioterápico neoadyuvante.

Sin embargo en cuanto al cáncer pulmonar, la supervivencia a 5 años esta mayormente influenciada por el estadio oncológico final. Al revisar las series publicadas las supervivencias por estadios varían, ya que el estadio tumoral es una clasificación que toma en cuenta factores complejos como el compromiso mediastínico, el tamaño tumoral y la presencia de metástasis. Pero se acepta de forma general, que la supervivencia es menor entre mayor es el estadio oncológico. Hay recientes publicaciones que incluso llegan a sugerir que la supervivencia no sería la misma si el compromiso ganglionar es mono estacional o multiestacional, o si hay o no afectación tipo “Bulky”.⁽⁶⁶⁾

En la siguiente tabla se describe la supervivencia mencionada para el cáncer pulmonar por estadio a 5 años (columna izquierda) y la supervivencia a 10 años para el cáncer pulmonar asociado a una revisión de 250 neumonectomías.

Supervivencia a 5 años ^(70,81)	Supervivencia a 10 años ⁽³⁷⁾
Estadio 0 (~67%)	Estadio 0 n=7 (2.8%)
Estadio IA (57-80%)	Estadio IA n=19 (8.4%)
Estadio IB (55-62%)	Estadio IB n=21 (7.6%)
Estadio IIA (38-68%)	Estadio IIA n=74 (29.6%)
Estadio IIB (25-48%)	Estadio IIB n=39 (15.6%)
Estadio IIIA (23-26%)	Estadio IIIA n=82 (32.8%)
Estadio IIIB(7-31%)	Estadio IIIB n=7 (2.8%)
Estadio IV (1-22%)	Estadio IV n=1 (0.4%)

Tabla 8. Supervivencia por estadio oncológico del cáncer pulmonar y de este en el contexto de neumonectomía

2. JUSTIFICACIÓN

En la práctica clínica observamos que el comportamiento, la respuesta al tratamiento y la evolución de la neoplasia pulmonar primaria, no son homogéneas y es difícil determinar los factores que intervienen en la evolución de la enfermedad.

Como medida terapéutica la cirugía es aún considerada el único tratamiento curativo para ciertos estadios de cáncer pulmonar localmente avanzado.

De los tipos de resección practicable es sin duda la neumonectomía, la que tiene más morbilidad por la agresividad del procedimiento y los cambios que conllevan a la fisiología cardiopulmonar, pero también por lo catastrófico de sus complicaciones en el peroperatorio y en el postoperatorio tardío.

La diversidad en el estadio oncológico pulmonar, las diferencias en la técnica quirúrgica, las peculiaridades en el peroperatorio, y los factores descritos en la literatura como influyentes en el resultado postoperatorio motivaron la realización del presente trabajo.

En la literatura se ha considerado la neumonectomía como un procedimiento de mayor riesgo en comparación con la resección pulmonar lobar o sublobar. El identificar y conocer los factores que influyen en esta morbilidad y mortalidad permitiría actuar sobre ellos y conseguir una mejor supervivencia.

Hasta la fecha actual no se ha realizado en el Hospital Universitario Vall d'Hebron un estudio amplio en el que se analicen los resultados de la neumonectomía como parte del tratamiento del cáncer pulmonar localmente avanzado.

3. OBJETIVOS

El propósito del estudio es la determinación de los factores clínicos relacionados con la morbilidad y mortalidad en los pacientes sometidos a neumonectomía por cáncer de pulmón en el Hospital Vall d'Hebron entre los años 1993 y 2013.

Los objetivos específicos propuestos son los siguientes.

1. El análisis descriptivo de la casuística mediante la determinación de la mortalidad peroperatoria, la mortalidad a medio y largo plazo; las complicaciones derivadas de la intervención y el periodo libre de enfermedad.
2. Determinar los factores pronósticos que influyen en la mortalidad peroperatoria y en la supervivencia a largo plazo.
3. Determinar los factores pronósticos para la aparición de complicaciones durante el periodo peroperatorio y posteriormente.
4. Determinar a nivel global los factores pronósticos de recidiva de la enfermedad tras la intervención quirúrgica, y también aquellos que actuarían como competidores del evento, especialmente la mortalidad.

4. PACIENTES Y METODOS

4.1 PACIENTES

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo y observacional de una serie de pacientes consecutivos en la que se practicó neumonectomía por cáncer pulmonar primario, realizadas en el servicio de cirugía torácica en el Hospital Vall d'Hebron, durante el periodo de tiempo comprendido entre Enero de 1993 y Diciembre del año 2013. Con un seguimiento no inferior a dos años.

4.1.1 Criterios De Inclusión

- Edad mayor de 18 años, no fijándose un límite máximo de edad.
- El ser sometido a neumonectomía en el Hospital Vall d'Hebron por diagnóstico confirmado de cáncer pulmonar primario dentro del periodo de tiempo descrito.

4.1.2 Criterios De Exclusión

- Edad menor de 18 años.
- El ser sometido a neumonectomía por razón no oncológica.
- El no haberse realizado una resección oncológicamente completa.
- La ausencia de un expediente clínico completo ya sea por pérdida del paciente, seguimiento en otro centro, o por dificultad en la obtención de datos.

De un total de 400 pacientes de intervenidos de neumonectomía por cáncer de pulmón entre los años 1993 y 2013, se implicaron en el estudio solamente aquellos que cumplían los criterios de inclusión durante el periodo descrito. Realizándose el análisis en 380 pacientes consecutivos. El seguimiento mínimo fue de 2 años.

4.2 MÉTODOS

PROTOCOLO DE TRATAMIENTO

Los pacientes analizados fueron previamente evaluados por el comité multidisciplinario de oncología torácica del Hospital Vall d'Hebron en el que participan los servicios de Anatomía Patológica, Cirugía Torácica, Neumología, Oncología Médica, Oncología Radioterápica y Radiodiagnóstico. Y tras su evaluación, aceptados para tratamiento basándose en su protocolo de actuación, tomando en consideración el TNM actual (2009). Se indicó tratamiento quirúrgico en los pacientes T2 que no presentaban evidencias de afectación ganglionar mediastínica en el Tc torácico o PET TC.

Los pacientes T3 fueron sometidos a neoadyuvancia con quimioterapia o radioterapia, siempre y cuando no presentaran afectación ganglionar mediastínica a nivel de N3 contralateral, ya que esto los excluía del tratamiento quirúrgico. Posterior a completar la neoadyuvancia se reevaluaron en el seno del comité para actualizar la actitud terapéutica con nuevas pruebas de estadaje de la enfermedad y funcionalismo pulmonar, en las que además se evaluó la difusión de CO₂ para determinar la toxicidad pulmonar secundaria al tratamiento recibido.

Fueron excluidos de la cirugía los pacientes con una función pulmonar postoperatoria calculada inferior al 35% de FEV1 o un consumo de O₂ inferior a 10 ml/kg/min.

Todos los pacientes con T4 que se consideraron operables con tumores técnica y oncológicamente resecables, fueron sometidos a tratamiento de quimioterapia y/o radioterapia neoadyuvante independientemente de su afectación ganglionar mediastínica.

La sospecha de afectación ganglionar mediastínica evidenciada mediante PET TC o Tc obligó a la realización de exploraciones de despistaje como EBUS, EUS, o mediastinoscopia para obtener confirmación histológica del compromiso mediastínico. No se realizó mediastinoscopia como exploración rutinaria en todos los pacientes. En caso de confirmación del N2, los pacientes fueron sometidos a quimioterapia adyuvante.

En aquellos pacientes que en el momento del diagnóstico oncológico ya presentaban metástasis (suprarrenal o cerebral), se procedió a evaluar los casos de forma individualizada primando el tratamiento quirúrgico, siempre y cuando fuera posible la resección radical de la metástasis y de la tumoración primitiva. Apoyándose para este fin en la resección por cirugía convencional o radiocirugía para la lesión cerebral o cirugía laparoscópica de la lesión

suprarrenal, y así finalmente buscar la resección completa de la lesión pulmonar, según la técnica previamente descrita.

La mayoría de los pacientes sometidos a resección pulmonar tenían diagnóstico histológico previo obtenido por técnicas habituales como la citología de esputo, PAAF transtorácica, fibrobroncoscopia o mediastinoscopia. En aquellos pacientes en los que no fue posible el diagnóstico histológico previo pero que presentaban clínica y/o lesión sugestiva de neoplasia pulmonar en las exploraciones de imagen (caso del nódulo pulmonar), se decidió diagnóstico mediante biopsia intraoperatoria y resección acorde a los resultados.

Los pacientes fueron intervenidos por cualquiera de los nueve cirujanos que formaron parte del Servicio durante el tiempo de estudio, aplicando cada uno su criterio en cuanto las particularidades de la técnica quirúrgica (vía de abordaje, cierre bronquial, tipo de drenaje pleural, linfadenectomía, etc).

La vía de abordaje de la cavidad torácica utilizada en la mayoría de los casos fue la toracotomía posterolateral. Otros tipo de incisión se utilizaron en casos muy particulares.

En algunos casos se planteo inicialmente como resección la lobectomía, teniendo que ampliarse a neumonectomía por hallazgos en el campo quirúrgico.

Tras la liberación completa dentro de lo posible de las zonas de sínfisis pleuropulmonar se procedió a la localización del nervio frénico. La disección del hilio pulmonar se realizó individualizando los vasos arteriales y las venas pulmonares en primer lugar y posteriormente la sección tras doble ligadura en la mayoría de los casos.

Siempre que la distancia al tumor lo permitiera se utilizó sutura mecánica para el corte y cierre bronquial. En caso contrario se realizó sutura manual con puntos sueltos de material absorbible.

La linfadenectomía mediastínica se realizó, variando desde la forma más extensa y completa, tal como se describe previamente en la introducción, hasta el simple muestreo de los diversos niveles ganglionares. Se etiquetó de forma individual y se preservó en formaldehído al 10% cada grupo o fragmentos de ganglios extraídos de una misma zona anatómica, enviándose junto con la pieza quirúrgica para su estudio.

Previo al cierre de la toracotomía se comprobó la estanqueidad del bronquio sumergiendo la

sutura del muñón bronquial en suero fisiológico.

Se dejó un drenaje torácico en posición posteroinferior, conectado a un sistema colector de drenado de tipo unidireccional, estanco; que se pinzó en quirófano después de realizar las maniobras de centrado del mediastino. Este drenaje se retiró en todos los casos a las 48 horas, tras al menos 3 aperturas del mismo para vaciado controlado de la cavidad por un cirujano del equipo.

La anestesia se realizó mediante intubación selectiva ya fuera con tubo simple introducido en el bronquio contralateral, bloqueador bronquial o tubo de doble lumen. Todos los pacientes fueron extubados en quirófano. En todos los casos se realizó fisioterapia respiratoria desde el postoperatorio inmediato, profilaxis antibiótica, antitrombótica y antiulcerosa desde quirófano.

En el postoperatorio todos los pacientes pasaron al menos las primeras 24 horas en la unidad de reanimación y al alta todos los pacientes fueron controlados en Consultas Externas de Cirugía Torácica por un periodo de tiempo no inferior a dos años.

El análisis de la serie se llevó a cabo en relación a las variables definidas en los objetivos, durante los periodos; peroperatorio (30 días) y superior a dos años.

4.3 VARIABLES

Cada una de las siguientes variables fue recogida por el autor de este estudio, adjudicando a cada sujeto del estudio un número de referencia, utilizado como fuente de los datos el expediente clínico en forma digital o en soporte papel, se recopilaron los siguientes datos:

4.3.1 Antecedentes Personales y Patológicos De Los Pacientes

4.3.1.1 **Edad:** Variable cuantitativa, ordinal, independiente, que establece el intervalo de tiempo desde el nacimiento del sujeto en estudio, expresado en años y meses.

4.3.1.2 **Sexo:** Variable cualitativa, dicotómica, independiente, de características biológica y genética que divide a los seres humanos en mujer u hombre, se expresan así en este estudio.

4.3.1.3 **Tabaquismo (No/Si/Ex fumador):** Variable cualitativa, politómica, de exposición,

que describe el estado de consumo de tabaco por el sujeto en estudio al momento del diagnóstico. Se considera ex fumador al sujeto que no presentaba consumo activo de tabaco al momento del diagnóstico pero que poseía antecedente de consumo.

4.3.1.4 Índice de Masa Corporal: Variable cuantitativa, continua, que describe una medida de asociación entre la masa y la talla de un individuo ideada por Adolphe Quetelet, y se calcula con la ecuación: $[Masa (kg)/Estatura (m)^2]$, el resultado se expresó como Kg/m² en cifra con dos decimales.

4.3.1.5 Diabetes Mellitus pre quirúrgica (Si/No): Variable cualitativa, dicotómica, independiente, que describe el antecedente de diabetes mellitus al momento del diagnóstico oncológico. Según la OMS, para la diabetes mellitus tipo 1 y 2, el diagnóstico es definido por Glucemia basal en plasma venoso ≥ 126 mg/dl (7 mmol/l) o ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l), 2 horas después de una carga de glucosa de 75g.⁽¹²¹⁾

4.3.1.6 Hipertensión Arterial pre quirúrgica (Si/No): Variable cualitativa, dicotómica, independiente, que describe el antecedente de Hipertensión Arterial al momento del diagnóstico oncológico. Según la OMS, esta entidad se define por cifras tensionales superiores a 140mmHg de tensión sistólica y 90mmHg de diastólica.⁽¹²⁷⁾

4.3.1.7 Arritmia pre quirúrgica (Si/No): Variable cualitativa, dicotómica, explicativa, que describe el antecedente al momento del diagnóstico oncológico de arritmia cardíaca previa.

4.3.2 Factores Relacionados con la Evaluación Preoperatoria

4.3.2.1 Volumen espiratorio Forzado en el primer segundo (FEV1): Variable cuantitativa, continua, de respuesta, que establece el volumen de aire expulsado durante el primer segundo de la espiración forzada. Se considera normal si es mayor del 80%. Expresado en mililitros y porcentaje sobre el valor ideal.

4.3.2.2 Capacidad Vital Forzada (FVC): Variable cuantitativa, continua, de respuesta, que describe el máximo volumen de aire espirado, con el máximo esfuerzo posible, partiendo de una inspiración máxima. Se considera normal cuando es mayor del 80% de su valor teórico. Expresado en mililitros y en porcentaje sobre el valor ideal.

4.3.2.3 **Gammagrafía pulmonar de perfusión Arterial (GGPa):** Variable cuantitativa, continua, de respuesta, que describe el estudio radiodinámico, que utiliza sustancias inyectadas por vía intravenosa (generalmente la albúmina) marcadas con radioisótopos como el I 131 o el Tc99, procediéndose después al registro del lecho vascular pulmonar mediante una gamma cámara. Parámetro expresado en porcentaje.

4.3.2.4 **Consumo de Oxígeno (VO₂pre ml/kg/min):** Variable cuantitativa, continua, de respuesta, que describe el volumen máximo de oxígeno (O₂) que el organismo puede absorber, transportar y metabolizar en un tiempo determinado. Parámetro expresado en ml/kg/min.

4.3.3 Factores Relacionados Con La Intervención Quirúrgica

4.3.3.1 **Fecha de intervención quirúrgica:** Variable cuantitativa, independiente, continua, que establece el momento de la intervención quirúrgica el factor numérico expresado como día, mes, año.

4.3.3.2 **Resección (Derecha / izquierda):** Variable cualitativa, dicotómica, de exposición, que establece la lateralidad de la resección o el pulmón extraído.

4.3.3.3 **Resección concomitante de pared torácica (Pared: Si/No):** Variable cualitativa, dicotómica, de exposición, que describe la resección ampliada a pared torácica

4.3.3.4 **Sutura bronquial (manual/mecánica):** Variable cualitativa, dicotómica, de exposición, que describe la técnica de cierre del muñón bronquial ya sea con máquina automática de auto sutura o con sutura manual realizada de forma tradicional por el cirujano.

4.3.4 Factores Referentes al Estudio Anatomopatológico

4.3.4.1 **Medidas de la lesión neoplásica (eje mayor):** Variable de respuesta, cuantitativa, continua. Usualmente determinado por la medida en el eje de mayor tamaño y expresado en centímetros. De forma complementaria se obtuvieron dos ejes de medida adicional (**eje mayor o eje 1 eje 2, eje 3**): con el fin de evaluar la lesión de forma volumétrica en más de una dimensión.

4.3.4.2 **Tamaño tumoral (pT):** Variable cualitativa, politómica, de exposición, que expresa el estadije del tamaño tumoral en el informe de anatomía patológica, expresado acorde con el TNM 2009.

4.3.4.3 **Adenopatías mediastínicas (pN):** Variable cualitativa, politómica, de exposición, que expresa la existencia o no de adenopatías afectas según el informe final de anatomía patológica, expresado según el TNM 2009.

4.3.4.4 **Ganglios N0:** Variables cuantitativas, de exposición, que describe la ausencia de afectación ganglionar según el informe final de Anatomía Patológica. Se expresa de forma dicotómica.

4.3.4.5 **Ganglios N1 positivos (N1+)/Ganglios N1 resecados (N1):** Variables cuantitativas, continuas, de exposición, que recogen tanto el número total de ganglios resecados como el número de ganglios afectados, pertenecientes al mismo nivel ganglionar según el informe final de Anatomía Patológica. Se expresa en números totales.

4.3.4.6 **Ganglios N2 positivos (N2)/Ganglios N2 resecados (N2):** Variables cuantitativas, continuas, de exposición, que recogen tanto el número total de ganglios resecados como el número de ganglios afectados, pertenecientes al mismo nivel ganglionar según el informe final de Anatomía Patológica. Se expresa en números totales.

4.3.4.7 **Metástasis al momento de la intervención quirúrgica(pM0/ pM1/pMx):** Variable cualitativa, politómica, de exposición, que expresa la existencia o no de lesión metastásica al momento de la intervención quirúrgica. Según el informe final de anatomía patológica.

4.3.4.8 **Histología tumoral (AP: adenocarcinoma, célula grande, carcinoma escamoso, otro):** Variable cualitativa, politómica, independiente, que expresa la estirpe histológica de la lesión, acorde al informe final de Anatomía Patológica.

4.3.4.9 **Márgenes Afectos (MA: Si/No):** Variable cuantitativa, dicotómica, de exposición, que expresa la afectación de los márgenes de resección (bronquial, vascular) según el informe final de Anatomía Patológica.

4.3.5 Factores Referentes Al Postoperatorio Inmediato (Hasta 30 Días)

4.3.5.1 **Distres postoperatorio (Si/No):** Variable cualitativa, dicotómica, de resultado, que describe la presencia de deterioro respiratorio de aparente causa no infecciosa ni cardiogénica, asociado a infiltrado pulmonar en el estudio de exploración.

4.3.5.2 **Arritmia postoperatoria (Si/No):** Variable cualitativa, dicotómica, de resultado, que describe la pérdida del ritmo cardíaco sinusal.

4.3.5.3 **Infarto al miocardio postoperatorio (Si/No):** Variable cualitativa, dicotómica, de resultado, que describe la presencia de lesión cardíaca aguda de causa isquémica.

4.3.5.4 **Re intervención postoperatoria por sangrado (Si/No):** Variable cualitativa, dicotómica, de resultado, que describe la necesidad de reintervención, secundario a sangrado agudo, con relevancia como factor pronóstico.

4.3.5.5 **Necesidad de ventilación mecánica postoperatoria (Si/No):** Variable cualitativa, dicotómica, de resultado, que describe la necesidad de una vía aérea permanente (intubación/traqueostomía) y de apoyo ventilatorio invasivo por fallo respiratorio.

4.3.5.6 **Días de ventilación mecánica postoperatoria:** Variable cuantitativa, continua, de resultado que describe el número total de días bajo soporte ventilatorio invasivo.

4.3.6 Factores Referentes A Tratamiento Complementario

4.3.6.1 **Quimioterapia neo adyuvante (Si/No):** Variable cualitativa, dicotómica, de exposición, que describe la necesidad de quimioterapia preoperatoria.

4.3.6.2 **Quimioterapia adyuvante (Si/No):** Variable cualitativa, dicotómica, de exposición, que describe la necesidad de quimioterapia postoperatoria.

4.3.6.3 **Radioterapia (No/Neoadyuvante/adyuvante):** Variable cualitativa, politómica, de exposición, que expresa si el paciente fue o no sometido a radioterapia y bajo que esquema.

4.3.6.4 **Radioterapia neo adyuvante: (Si/No):** Variable cualitativa, dicotómica, de exposición, que describe la necesidad del paciente de radioterapia preoperatoria.

4.3.6.5 **Radioterapia adyuvante (Si/No):** Variable cualitativa, dicotómica, de exposición, que describe la necesidad del paciente de radioterapia postoperatoria.

Nota aclaratoria: Se consideró para el análisis del tratamiento radioterápico neoadyuvante, el año 2000 como punto de corte ya que representó el año en el que el Hospital Vall d'Hebron paso de utilizar bomba de cobalto al acelerador lineal.

4.3.7 Factores Referentes Al Muñón De Resección

4.3.7.1 **Fistula bronco pleural (No/Temprana: <30 días/Tardía: >30 días):** Variable cualitativa, politómica, de resultado, que expresa la presencia de fístula broncopleurales confirmada por exploración de imagen o fibrobroncoscopia.

4.3.7.2 **Clínica de fistula asociada (Si/No):** Variable cualitativa, dicotómica, explicativa, que describe la presencia de clínica respiratoria (disnea, vómica, expectoración marronácea) y/o séptica (Fiebre, leucocitosis), asociado a cambios en la cavidad pleural (disminución del líquido, desplazamiento del mediastino)

4.3.8 Factores Referentes A La Evolución Oncológica

4.3.8.1 **Recidiva Local (Si/No):** Variable cualitativa, dicotómica, independiente, que describe la reaparición de la enfermedad en la zona quirúrgica.

4.3.8.2 **Recidiva metástasis a distancia (Si/No):** Variable cualitativa, dicotómica, independiente, que describe la reaparición de la enfermedad en la localización distante a la zona quirúrgica previamente intervenida.

4.3.8.3 **Recidiva intratorácica:** Variable cualitativa, dicotómica, independiente, que describe la reaparición de la enfermedad tanto en el hemitórax intervenido previamente como en el contralateral (mediastínica, pulmonar o cavidad pleural).

4.3.8.4 **Fecha de Recidiva:** Variable cuantitativa, ordinal, de respuesta, que expresa el momento en el que se objetivó la recidiva oncológica, manifestado con tres factores (día, mes y año).

4.3.8.5 **Fecha de última visita:** Variable cuantitativa, ordinal, de respuesta, que expresa la última ocasión en que se visitó el paciente en seguimiento, manifestado con tres factores (día, mes y año).

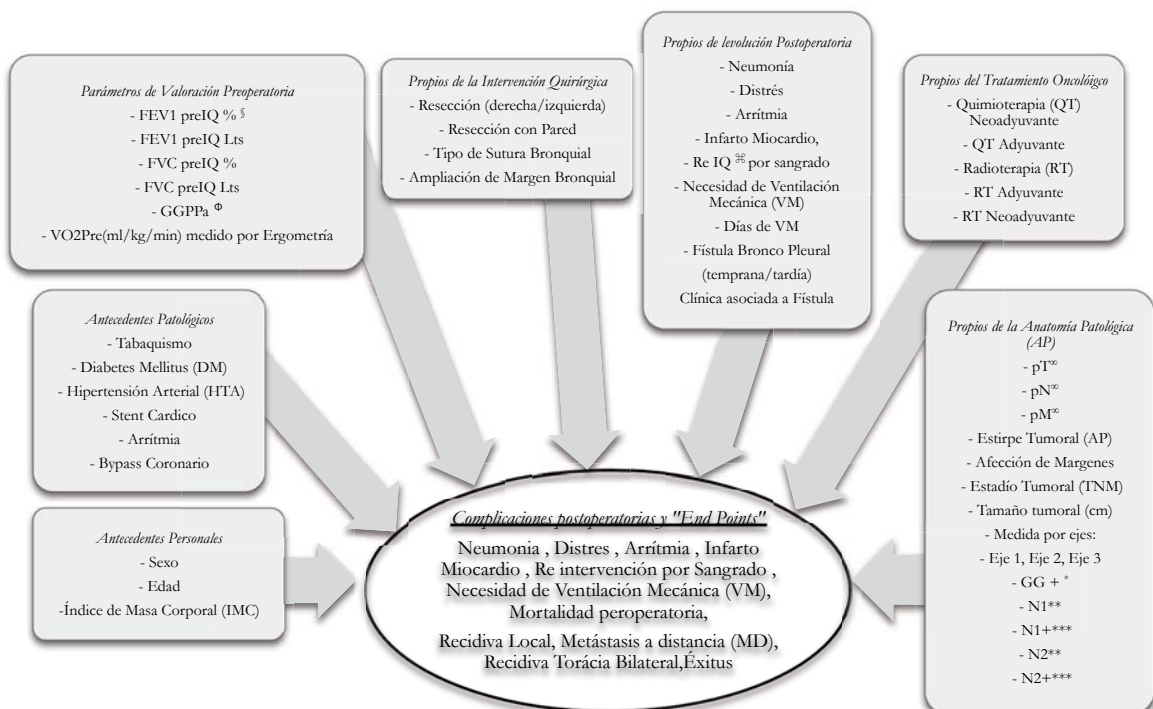
4.3.8.6 **Exitus en el Postoperatorio inmediato (Si/No):** Variable dependiente, cualitativa, dicotómica que expresa el fallecimiento durante los 30 días siguientes a la intervención quirúrgica.

4.3.8.7 **Exitus durante el seguimiento: (Si/No):** Variable dependiente, cualitativa, dicotómica que expresa el fallecimiento por causa oncológica durante el seguimiento.

4.3.8.8 **Exitus durante el seguimiento, por otras causas (Si/No):** Variable dependiente, cualitativa, dicotómica que expresa el fallecimiento por causas no oncológicas durante el seguimiento.

4.3.8.9 **Causa de Muerte:** Variable dependiente, cualitativa, politómica, que establece la causa de la muerte.

4.3.8.10 **Estado actual (Perdido, vivo, muerto):** Variable dependiente, cualitativa, politómica, que establece el estado del sujeto al momento de la revisión de la serie.



(§): Previo a la intervención quirúrgica, (Ⓞ): Perfusión pulmonar arterial medido por gammagrafía, (Ⓢ): Reintervención quirúrgica, (∞): pT, pN, pM: TNM acorde con el informe de anatomía patológica, (*): Ganglio positivos en la AP sin discriminar la estación, (**): Ganglios N1/N2 resecados, (***) : Cuantificación de ganglios N1/N2 positivos.

Figura 13. Resumen esquemático de las variables en estudio.

4.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el tratamiento de los datos, se diseñó una base de datos utilizando el Microsoft Excel ® versión 2011, trabajando en un ordenador personal y con sistema operativo MAC OS X YOSEMITE®. Para los distintos cálculos estadísticos, pruebas de hipótesis, análisis univariante de supervivencia, multivariante, de recidiva local y de tiempo libre de enfermedad así como de riesgos competitivos se utilizó el programa STATA versión 13.1® en entorno Windows.

4.4.1 Estadística Descriptiva

Para la primera parte del estudio se analizaron con las pruebas de Mann-Whitney y Test Exacto de Fisher las siguientes variables según fueran cuantitativas o cualitativas.

Para cada una de las variables cualitativas, se calcularon la frecuencia de ocurrencia de cada una de las categorías y el porcentaje. Para las variables cuantitativas se procedió al cálculo estadístico de tendencia central media, mediana, de dispersión, desviación típica y recorrido de la variable.

En primer lugar se presenta un análisis descriptivo para cada una de las variables de la base de datos en función de las variables resultado del postoperatorio inmediato.

Para las variables cualitativas se mencionan las frecuencias con el número de casos y el porcentaje de vivos y muertos en cada categoría. Se describe el producto de la asociación entre las variables resultado y cada variable utilizándose ya sea la prueba de Chi cuadrado o el valor p exacto de Fisher cuando el valor de casos esperados en cada celdilla es menor de 5.

Para las variables cuantitativas se muestran las medidas descriptivas habituales, media y desviación típica, mínimo y máximo, mediana y percentiles, según las variables resultado de estudio. Se presentan los valores p de dos pruebas de contraste de igualdad de las variables en los grupos. La prueba t y la prueba no paramétrica de Mann-Whitney. Se eligió el valor p de una u otra según la simetría de la distribución.

4.4.2 Estadística Inferencial

Con la finalidad de analizar las posibles diferencias entre los grupos se utilizó la prueba de la Chi cuadrado o test exacto de Fisher cuando el número de casos esperados era inferior a 5 en

el caso de las variables cualitativas y la prueba del t-test o la U de Mann-Whitney cuando las variables eran cuantitativas.

4.4.3 Análisis De Supervivencia

Para el estudio de posibles asociaciones entre diferentes variables, la supervivencia y tiempo libre de enfermedad, definidos respectivamente como el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la enfermedad hasta la muerte y recaída. En primer lugar se estimaron las curvas siguiendo el método de Kaplan-Meier. Para la comparación entre las diferentes curvas de supervivencia o tiempo libre de enfermedad, según la modalidad de cada factor estudiado, se utilizaron las pruebas de hipótesis log-rank.

4.4.4 Análisis Multivariante

Con el fin de controlar el efecto de varios factores pronósticos clínico-quirúrgicos (covariables) en el tiempo libre de enfermedad o supervivencia, se ajustó un modelo de regresión de Cox. Este se expresa en forma de HR (“Hazard Ratio”) con su intervalo de confianza al 95%. Un HR mayor que 1 se asocia con un mayor riesgo de aparición del evento. Un HR menor que 1 indica un menor riesgo y si el valor 1 está en el intervalo de confianza se considera que no existe asociación. El HR da una idea de la magnitud del efecto independiente de cada variable en la supervivencia o tiempo libre de enfermedad teniendo en cuenta los niveles del resto de las variables.

En todos los casos se ha considerado el nivel de significación con un p valor igual o menor al 5% ($\alpha \leq 0,05$).

5. RESULTADOS

5.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Pacientes: 380		
Edad: Media: 60.7 años Mediana: 61 años (29-81 años)	Sexo: Masculino: 87.4% Femenino: 12.6%	IMC: 16.6 – 46.7 Kg/m ²
Tabaquismo: Fumador: 58.9% Exfumador: 27.9%		Diabetes Mellitus: 12% Hipertensión Arterial: 22.1%
Neumonectomía Derecha: 221/380 (58.2%)	Neumonectomía Izquierda: 159/380 (41.8%)	
Mortalidad		
Mortalidad Peroperatoria: 19/380 (5%) Mortalidad durante el seguimiento: 235/361 (65%) Mortalidad Global: 257/380 (67.6%)		
Complicaciones: total:49.02%		
Neumonía: 17/380 (4.47%) Arritmia: 52/380 (13.7%) Reintervención (sangrado): 27/380 (7.1%)	Distres: 12/380 (3.16%) IAM: 5/380 (1.3%) Ventilación Mecánica: 22/380 (5.79%)	Fístula Broncopleural: 54 (14.2%), siendo 9.7% en los 30 días postquirúrgicos.
Tratamiento Oncológico		
QT Neoadyuvante: 194/380 (51.6%) RT Neoadyuvante: 18/380 (0.05%)	QT Adyuvante: 95/380 (25%) RT Adyuvante: 123/380 (87.2%)	
Anatomía Patológica		
Carcinoma Escamoso: 215 /380 (56.6%) Adenocarcinoma: 106/380 (27.8%) Célula Grande: 54/380 (14.2%) Otro: 5 (1.3%)	Ganglios Resecados (media): N1: 4.75 (0 – 22) N2: 11.5 (0 – 50)	Tamaño Tumoral (media): 4.6 cm (0–15)
TNM		
T T0: 10 (2.6%) T1: 35 (9.2%) T2: 210 (55.3%) T3: 91 (23.9%) T4: 34 (8.9%)	N N0: 162 (42.6%) N1: 87 (22.8%) N2: 130 (34.2%) N3: 1 (0.24%)	M M0: 368 M1: 12
Recidiva		
Local: 79/380 (20.7%) Metástasis a Distancia: 162/380 (42.6%)		

Tabla 9. Resumen de la Estadística descriptiva de la serie.

5.1.1 Antecedentes Personales

5.1.1.1 Edad

La edad media de la población fue de 60.7 años, (Tabla 9).

La edad mostró tener una relación estadísticamente significativa con la mortalidad durante el periodo peroperatorio ($p= 0.004$) siendo de 19 (5%) pacientes, con una media de 64.1 años, una mediana de 65, y un rango entre 49.4 y 78 años. Los 235 (61.8%) pacientes que fallecieron durante el seguimiento presentaron una media de 62 años, una mediana de 61 y un rango entre 38.3 y 81 años, ($p= 0.0061$). Finalmente la mortalidad Global fue de 257(67.6%) pacientes con una media de 62 años con un rango entre 38.2 y 81 años, ($p= 0.001$).

5.1.1.2 Sexo

El 87.4% son hombres y el 12,6 % son mujeres. No se encontró ninguna relación estadísticamente significativa entre el sexo y las variables objetivos de estudio, ya sea mortalidad y recidiva o con aquellas correspondientes a la evolución postoperatoria.

5.1.1.3 IMC

La media de IMC fue de 25.9 kg/m² con un rango entre 16.6 y 46.7, y una mediana de 25.5. Se estableció una relación estadísticamente significativa ($p= 0.047$) entre este índice y la metástasis torácica de forma bilateral siendo la media de IMC para estos pacientes fue de 24.9 kg/m² con un rango entre 17 y 35.5, con una mediana de 24.7.

5.1.2 Antecedentes Patológicos De Los Pacientes

5.1.2.1 Tabaquismo

En nuestra serie eran fumadores 223 pacientes (58.7%) y exfumadores 106 pacientes (27.9%).

Se observó que 6.7% de los fallecidos durante el peroperatorio eran fumadores activos y 4 (3.8%) exfumadores, ($p= 0.034$). Durante el seguimiento el porcentaje de pacientes que contribuyó a la mortalidad fue principalmente a expensas de fumadores con 55% (129 pacientes) y exfumadores con 32%. En cuanto a la mortalidad global, la distribución fue la siguiente: fumadores con 223 pacientes (59%), exfumadores 106 pacientes (28%) y no fumadores 51 pacientes (13.4%).

5.1.2.2 Diabetes Mellitus (DM)

Presente en 45 (12%) pacientes de la serie, se estableció una relación estadísticamente significativa ($p= 0.034$) con la reintervención por sangrado; de los 27 pacientes con necesidad de reintervención, 8 (29.6%) pacientes contaban con el antecedente de DM.

5.1.2.3 Hipertensión Arterial (HTA)

De los 380 pacientes, 84 (22,1%) presentaban hipertensión arterial previamente a la intervención, estos pacientes presentaron con mayor frecuencia infarto de miocardio en el postoperatorio. Cuatro de los seis pacientes con infarto eran hipertensos (66,7%) ($p= 0.023$).

5.1.3 Parámetros De Valoración Preoperatoria

5.1.3.1 FEV1 preIQ (%)

La serie presentó una FEV1 medio de 75.8% sobre el teórico, con un rango entre 0.50% y 131.7%, así como una mediana de 74.5%.

5.1.3.2 FEV1 preIQ (Lts)

La media en litros para el FEV1 se ubicó en 2.41 lts con un rango entre 0.76 y 4.8 lts y una mediana de 2.38 lts.

No se observó para el FEV1 preIQ (%) relación estadísticamente significativa al analizarlo con el resto de variables en estudio. Pero si se objetivó el FEV1 preIQ (Lts) como factor de menor

riesgo para la mortalidad global y el tiempo libre de enfermedad como se describe más adelante.

5.1.3.3 FVC preIQ (%)

La serie presentó una FVC medio de 77.8%, un rango entre 32.3% y 142%, con una mediana de 76.4%.

5.1.3.4 FVC preIQ (Lts)

La media en litros para el FEV1 se ubicó en 3.25 lts, con un rango entre 1.27 y 6 lts, y una mediana de 3.2 lts.

5.1.3.5 GGPPa

Se realizó esta exploración en 148 pacientes (39%), presentando la serie una media de 32.6%, con un rango entre 5% y 52.6%, y una mediana de 34.1%.

No se observó para las variables FVC preIQ (%), FVC preIQ (Lts) o GGPPa relación estadísticamente significativa al analizarlo con el resto de variables en estudio.

5.1.3.6 VO2PreIQ medido por Ergometría

La media de la serie fue de 0.390ml/kg/min. Se observó una media de consumo de oxígeno de 0.610ml/kg/min en los 19 fallecidos (5%) durante el periodo peroperatorio, lo cual es estadísticamente significativo ($p= 0.023$) (ANOVA). De igual forma en los pacientes fallecidos durante el seguimiento, presentaron una media de consumo de oxígeno de 0.120ml/kg/min; ($p= 0.022$) (Kruskal-Wallis).

5.1.4 Complicaciones Postoperatorias Relacionadas con el Tipo de Intervención Quirúrgica

5.1.4.1 Tipo de Resección (Derecha/Izquierda)

Se realizaron un total de 221 (58.2%) neumonectomías derechas, y 41.8% de izquierdas. Se observó una relación estadísticamente significativa al asociarlo con las siguientes variables referentes a este periodo:

- ***Distres:*** De los 12 pacientes que presentaron distres como complicación postoperatoria, once (91.7%) son resecciones izquierdas y solo 1 (8.3%) derecha, ($p=0.000$).
- ***Necesidad de Ventilación Mecánica:*** De los 22 pacientes que requirieron de ventilación mecánica como complicación postoperatoria 17 (77.3%) fueron resecciones izquierdas y 5 (22.7%) fueron derechas, ($p=0.001$).
- ***Metástasis a Distancia:*** De los 162 pacientes que al momento del análisis presentaban metástasis a distancia, 105 (64.8%) correspondían a resecciones derechas y 57 (35.2%) a izquierdas, ($p=0.041$).

Al analizarlo en función de la supervivencia, se observó que de fallecidos en el peroperatorio, 13 (68.4%) fueron resecciones izquierdas y 6 (31.6%) derechas. Respecto a los fallecidos durante el periodo de seguimiento, 155 (66%) eran resecciones derechas y 80 (34%) pacientes, izquierdas. Para ambos parámetros de mortalidad esta asociación presentó significancia estadística ($p=0.000$).

En relación a la mortalidad global, 161 (62.6%) correspondían a resecciones derechas y 96 (37.4%) a izquierdas, ($p=0.011$).

5.1.4.2 **La Resección ampliada a la Pared Torácica (16 pacientes, 3.7%) y el tipo de Sutura Bronquial** (sutura mecánica en 300 casos, 79%), no influyeron en la morbimortalidad peroperatoria ni posterior.

5.1.5 Complicaciones Propias Del Periodo Postoperatorio

En nuestra serie 186 pacientes (49%) presentaron complicaciones en el primer mes del postoperatorio. Las complicaciones más importantes fueron:

5.1.5.1 Neumonía

La neumonía se presentó en 17 (4.47%) pacientes. En 3 casos se asoció con distres respiratorio. Siete de los pacientes con neumonía (41%) precisaron ventilación mecánica.

5.1.5.2 Distres

El total de pacientes con distres para la serie fue de 12 (3,16%) de estos el 92% requirió de intubación y VM.

En 4 pacientes coincidió el distres con reintervención por sangrado postoperatorio. Representando el 15% de aquellos que requirieron reintervención.

La necesidad de ventilación mecánica en el postoperatorio se presentó en 22 pacientes y de los pacientes fallecidos en el postoperatorio 8 (42.1%) presentaron distres.

5.1.5.3 Infarto Miocardio

En el postoperatorio inmediato presentaron infarto de miocardio un total de 5 pacientes (1.3%).

5.1.5.4 Reintervención por sangrado

Precisaron reintervención por hemotórax 27 pacientes (7.1%).

De los pacientes que requirieron reintervención por sangrado, se observó el desarrollo de distres en 4 (15%). De los 162 pacientes que presentaron metástasis a distancia, 5 (3.1%) tuvo como antecedente la necesidad postoperatoria de reintervención urgente durante el ingreso

por hemotórax postquirúrgico. Por otro lado de los 27 pacientes que se re interviniéron 5 (18.5%) presentó posteriormente metástasis a distancia, ($p= 0.020$).

5.1.5.5 Necesidad de Ventilación Mecánica (VM)

Del total de pacientes, 22 (5,79%) precisaron ventilación mecánica en el postoperatorio, se relaciona con otras variables analizadas en el mismo periodo como la neumonía, el distres y la reintervención por sangrado, resultados que ya fueron descritos previamente. La mortalidad peroperatoria en el grupo de pacientes sometidos a ventilación mecánica durante el ingreso fue de 12 pacientes (54%), ($p=0.000$).

5.1.5.6 Días de VM

En los pacientes de la serie, la media de estancia bajo soporte ventilatorio fue de 0.6 días, con un rango entre 0.00 días y 49 días. Para los pacientes que requirieron de Vm mas allá de las primeras 24 horas del postoperatorio la media de días bajo VM fue de 11.09 días con un rango entre 1.00 y 49 días, y con una mediana de 4 días, ($p= 0.0001$).

La duración de la VM postoperatoria fue diferente según la indicación del la misma, así en el caso de los que presentaron neumonía como complicación la media fue de 5.71 días, con un rango entre 0.00-42.00 días. ($p= 0.0001$). La media de los pacientes con distres fue de 9.1 días, con un rango entre 0.00 y 41.00 días y una mediana de 4.5 días, ($p= 0.0001$).

La media de días bajo VM en aquellos sometidos a reintervención por sangrado y VM fue de 3,4 días, con un rango entre 0.00 y 49.00, ($p= 0.0001$).

En aquellos pacientes fallecidos durante el peroperatorio que requirieron VM, la media de días bajo ventilación fue de 4.3, con un rango entre 0.00 y 41 días y con una mediana de 1 día.

5.1.5.6 Fístula Bronco Pleural (Temprana/Tardía)

Esta entidad se presentó en 54 pacientes. De estos, 37 (68,5%) la presentaron de forma temprana (<30 días) y 17 (31.5%) de forma tardía (>30 días). Respecto a la distribución por

tipo de resección, se observó un claro predominio de fístula en las resecciones derechas con 41 pacientes de 214, de las cuales 17 habían recibido neoadyuvancia; en contraste con los pacientes sometidos a neumonectomía izquierda con 11 casos de 149 de los cuales 3 recibieron este tratamiento.

Se observó recidiva local en 7 (19%) de los que presentaron fístula temprana, y 8 (47.1%) de los que la presentaron de forma tardía. El mayor número de recidivas con 64 casos, se encontró en el grupo de 326 pacientes que no desarrollaron fístula y el total de pacientes que presentaron recidiva local fue de 79 (20.8%), ($p= 0.017$).

5.1.5.7 Clínica Asociada a Fístula Bronco Pleural

De los 54 pacientes diagnosticados de fístula broncopleurales 49 (el 91%) presentaron clínica sugestiva (tos en decúbito supino, vómitos, fiebre, disnea) siendo la sintomatología temprana la más frecuente (65%).

5.1.6 Variables Concernientes Al Tratamiento Neoadyuvante / Adyuvante

5.1.6.1 Quimioterapia (QT) Neoadyuvante

Un total de 194 pacientes (51.0%) recibieron QT en régimen neoadyuvante. Al analizar esta variable de forma comparativa con las propias del periodo postoperatorio o las variables objetivas de estudio, no se observó relación estadísticamente significativa.

5.1.6.2 QT Adyuvante

Un total de 95 (25%) pacientes de la serie recibió QT adyuvante. Se observó en este grupo de pacientes una mortalidad durante el seguimiento de 55 casos, representando el 23.4% de los fallecimientos en el periodo posterior al día 30 postoperatorio, ($p= 0.003$). Por otro lado, de los 257 pacientes que representan la mortalidad global de la serie, 56 (21.8%) habían sido sometidos este tratamiento y entre los 95 pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante el porcentaje de exitus fue del 58.9%. ($p= 0.043$).

Ningún paciente que requirió VM durante el postoperatorio se sometió a QT adyuvante, ($p=0.002$).

5.1.6.3 Radioterapia (RT)

De los 380 pacientes de la serie, 151 (37.1%) fueron tributarios de radioterapia, de estos, 18 (12.8%) lo recibió en esquema neoadyuvante y 123 (87.2%) en adyuvante.

Al comparar el grupo que recibió radioterapia neoadyuvante con el que la recibió de forma postoperatoria, se observó que de 18 pacientes totales sometidos a neoadyuvancia, solo 1 (5,56%) requirió VM; por el contrario de los 123 pacientes totales que recibieron tratamiento de radioterapia adyuvante, solo 1 (0.81%) tuvo necesidad soporte ventilatorio durante el ingreso.

Al comparar entre la radioterapia neoadyuvante y la adyuvante, se observó un mayor número de exitus en este último grupo con 98 de 123 pacientes (80%). Por otro lado, de los 257 pacientes que representan la mortalidad global de la serie, solo 8 (3,1%) habían recibido radioterapia neoadyuvante. Sin embargo se debe mencionar que el menor porcentaje de supervivencia por subgrupo se observó en los que no recibieron radioterapia. Tras realizar el análisis estadístico no se encontró relación estadísticamente significativa entre la No RT/ RT Neoadyuvante/ RT Adyuvante y la mortalidad global, ($p= 0.000$).

En relación a la recidiva local, el mayor número de esta se observó entre los 239 pacientes que no recibieron radioterapia (40 casos), representando al 51% de las recidivas locales. El total de pacientes para la serie con recidiva local fue de 79 (21%).

Al comparar entre la radioterapia neoadyuvante y la adyuvante, fue mayor la recidiva local (30%) en este último grupo; siendo muy inferior (11%) en el que recibió neoadyuvancia. Tras realizar el análisis estadístico se estableció una relación significativa entre la No RT/ RT Neoadyuvante/ RT Adyuvante y la Recidiva Local, ($p= 0.013$).

Respecto a la metástasis a distancia en función del tratamiento radioterápico, se observó una mayor incidencia entre los 239 pacientes que no recibieron radioterapia con 84 (52%) pacientes de un total de 162 (43%) que desarrollaron metástasis.

Al comparar entre la radioterapia neoadyuvante, se observó un mayor índice de metástasis a distancia en este último grupo con 74 (60.16%); siendo inferior (22.2%) en el grupo que recibió neoadyuvancia.

Tras realizar el análisis estadístico se estableció una relación estadísticamente significativa entre la No RT/ RT Neoadyuvante/ RT Adyuvante) y la Metástasis a Distancia, ($p= 0.000$).

Observamos en relación al tratamiento radioterápico y la mortalidad tanto peroperatoria como durante el seguimiento, únicamente incidencia en el grupo que no recibió radioterapia, con 19 pacientes durante el peroperatorio y 130 (54.4%) durante el seguimiento. Seguido del grupo de 123 pacientes bajo radioterapia postoperatoria con 97 muertes, representando el 75% del total de pacientes con adyuvancia o el 41.3% del total de fallecidos durante el seguimiento. Por último se sitúa el grupo de radioterapia neoadyuvante con 8 fallecimientos posteriores al día 30 de la intervención, lo cual representa el 3,4% del total de fallecimientos en este periodo o el 44.4% del total de pacientes con neoadyuvancia. Tras realizar el Test Exacto de Fisher se estableció una relación estadísticamente significativa entre estas tres variables (No RT/ RT Neoadyuvante/ RT Adyuvante) y la Mortalidad Peroperatoria, ($p= 0.000$).

5.1.6.4 RT Neoadyuvante y RT Adyuvante

Previamente se describieron las características de esta variable (Sección 6.3- Variable RT) al abordar el análisis conjunto con la radioterapia neoadyuvante y la ausencia de RT. Razón por la que a continuación se mencionan solo las variables con resultado significativo tras el Test Exacto de Fischer y su valor de p .

RT Neoadyuvante: - *Exitus*: ($p= 0.039$)

RT Adyuvante:

- *Necesidad de VM*: ($p= 0.004$)
- *Exitus*: ($p= 0.000$)
- *Recidiva Local*: ($p= 0.002$)
- *Metástasis a Distancia*: ($p= 0.000$)
- *Mortalidad Peroperatoria*: ($p= 0.000$)

5.1.7 Variables Concernientes Al Estadio Oncológico Y La Anatomía Patológica

5.1.7.1 Tamaño Tumoral (pT)

Acorde al tamaño tumoral establecido en la clasificación vigente (2009), la mayoría de los tumores observados en la serie fueron T2 con 210 (55.3%) pacientes y T3 con 91 (23.9%) pacientes, seguido en orden descendente por T1 con 35 (9.2%) pacientes, T4 con 34 (8.9%) y finalmente T0 con 10 (2.6%) pacientes.

Respecto a el desarrollo de complicaciones durante el postoperatorio en función al tamaño tumoral y considerando únicamente los números absolutos en relación a la incidencia de neumonía, esta fue mayor en tumores T2 con 8 pacientes (47%), seguido de T4 con 4 (23.5%); sin embargo al tomar en cuenta el porcentaje representativo para cada estadio tumoral (pT) se observa una incidencia mayor en tumores T4 con 11.76%, seguido de tumores T1 con 5.71%, ($p= 0.013$).

El infarto al miocardio durante el postoperatorio se observó en 6 pacientes, la incidencia de esta complicación en relación al estadio tumoral fue tanto en porcentaje como en números absolutos mayor en pacientes de estadio T4 con 3 pacientes, representando al 50% de la incidencia global y al 8.8% para el estadio, seguido de los pacientes con estadio T1 con el 33.3% de la incidencia global y el 5,7% para el estadio. Finalmente el estadio T3 con el 16.7% de la incidencia global y el 1.11% para este último estadio, ($p= 0.001$).

Al evaluar la reintervención urgente por sangrado postoperatorio en relación al tamaño tumoral, se observó que de los 27 pacientes que presentaron esta complicación el mayor porcentaje provino de tumores T3 con 12 pacientes (44.4%) y de T2 con 10 (37%); pero al tomar en cuenta el porcentaje por estadio tumoral (pT), se observa una incidencia mayor para tumores T3 con 13.3%, seguido de tumores T4 con 5.9%, ya que estos estadios poseen una proporción mayor de intervenciones, ($p= 0.031$).

En cuanto a la mortalidad global en relación al tamaño tumoral, se observó que la mayoría de los exitus correspondieron a pacientes con tumores T2 (55%) y T3 (26.5%). Pero al considerar

el porcentaje representativo para cada estadio tumoral (pT), se obtuvo una mayor incidencia de fallecimientos para tumores T4 con 76.%, seguido de tumores T3 con 75.6%, ($p= 0.027$).

5.1.7.2 Estadio Ganglionar (pN)

Acorde a la clasificación vigente (2009), el compromiso mediastínico observado en la mayoría de los pacientes de la serie fue: N0 con 162 (42.7%) pacientes y N2 con 130 (34.3%), seguido por N1 con 87 (22.9%) casos, y finalmente N3 con 1 (0.26%).

Respecto a la mortalidad global en función del grado de afectación adenopática mediastínica observamos un mayor porcentaje para los pacientes con estadio N0 con 104 (27.3%), seguido del N2 con 102 (27%) y posteriormente el N1 con 51 (13.4%). Del total de fallecimientos el estadio N0 proporciona el 40.5%, seguido de 40% para el N2, un 20% para el N1, ($p= 0.003$).

Al analizar la metástasis a distancia relacionada al grado de afectación adenopática mediastínica; se observó una mayor incidencia para el estadio N2 con 72 (19%), seguido de 15% para los pN0 y 9% para los pacientes N1. Esta incidencia total de 162 casos se distribuye en 44.4%, para el estadio N2, seguido de 35% para el N0, un 21% para el N1. Los estadios que presentaron mayor incidencia de metástasis como grupo, fueron el N2 con 55.4%, el N1 con 40.5% y el N0 con 34%, ($p= 0.003$).

Considerando el porcentaje con el que cada estadio contribuye al total de la pacientes de la serie, se observó que la mortalidad tanto en el periodo peroperatorio como posterior a este, fue mayor en los pacientes con estadio pN2, ($p= 0.048$).

5.1.7.3 Metástasis (pM)

Respecto a la presencia de metástasis como parte del TNM informado en la anatomía patológica postoperatoria, únicamente se obtuvo en 12 pacientes (3.17%).

5.1.7.4 Estirpe Tumoral (AP)

El tipo de cáncer más frecuente en la serie fue el Carcinoma Escamoso con 215 (56.6 %)

pacientes, seguido del Adenocarcinoma con 106 (27.8 %), el Carcinoma de Célula Grande con 54 (14.2%) pacientes y finalmente otros tipos histológicos con 5 (1.3%).

Respecto a la tipo tumoral en relación a la recidiva local (79 pacientes totales) se observa que el Carcinoma Escamoso es el que aporta el mayor porcentaje a la serie con 57 (72.1%) casos y es a su vez el que mayor recidiva presenta por estirpe (26.5%). El segundo lugar lo ocupa el Adenocarcinoma con 16 (20.2%) de las recidivas lo que representa el 15.1% para este tipo de tumor, ($p= 0.027$).

5.1.7.5 Afeción de Márgenes

La afeción del margen quirúrgico estuvo presente en 57 (15%) piezas quirúrgicas. De estas piezas se observó que el 33% se tradujo en pacientes con crecimiento tumoral local en comparación con el 18.6% de recidivas en piezas determinadas con márgenes sin compromiso pertenecientes a 323 pacientes, ($p= 0.042$). No hubo relación estadísticamente significativa con la mortalidad global, al realizar el análisis.

5.1.7.6 Estadío Tumoral (TNM)

Acorde al TNM actual (2009), se observa la siguiente distribución, que describe el estadio oncológico con la mortalidad peroperatoria, la sucedida durante el seguimiento y la global:

N (% fila)	Población por estadio	Resumen de la Mortalidad (peroperatoria, seguimiento y global)			
		Vivo	(a 30 días)	(>30 días)	Mortalidad Global
estadio					
IA	47 (12.4%)	22 (46.81%)	1 (2.13%)	24 (51.06%)	25 (9.84%)
IB	36 (9.5%)	13 (36.11%)	1 (2.78%)	22 (61.11%)	23 (9.1%)
IIA	60 (15.8%)	28 (46.67%)	3 (5%)	29 (48.33%)	32 (12.6%)
IIB	61 (16%)	22 (36.07%)	4 (6.56%)	35 (57.38%)	39 (15.35%)
IIIA	150 (39.5%)	32 (21.33%)	10 (6.67%)	108 (72%)	118 (46.46%)
IIIB	14 (3.7%)	7 (50%)	0 (0%)	7 (50%)	7 (2.76%)
IV	12 (3.16%)	2 (16.67%)	0 (0%)	10 (83.33%)	10 (3.94%)
Total	380	126 (33.16%)	19 (5.0%)	235 (62%)	254 (100%)

Tabla 10. Estadística descriptiva de la mortalidad por etapas y por estadios.

Respecto a la reintervención urgente por sangrado postoperatorio y su relación al estadio oncológico, se observó que la mayor incidencia de esta complicación provino de pacientes con estadios IIB y IIIA con 9 (33.3%) y 7 (25.9%) pacientes cada uno. Al tomar en cuenta la cantidad de pacientes por estadio, en relación a la incidencia de sangrado se establece un porcentaje mayor para los estadios IIB y IA con 14.7% y 12.8% respectivamente, ($p= 0.042$).

N (% fila)	Población por estadio	Resumen de Complicaciones Postoperatorias por Estadios					
		Arritmia	Neumonía	Distres	IAM	ReIQ por sangrado	VM
Estadio							
IA	47 (12.4%)	2 (4.26%)	4 (8.51%)	2 (4.26%)	2 (4.26%)	6 (12.77%)	4 (8.51%)
IB	36 (9.5%)	2 (5.56%)	0 (0%)	1 (2.78%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2.78%)
IIA	60 (15.8%)	5 (8.33%)	5 (8.33%)	2 (3.33%)	0 (0%)	5 (8.33%)	5 (8.33%)
IIB	61 (16%)	9 (14.75%)	1 (1.64%)	2 (3.28%)	0 (0%)	9 (14.75%)	3 (4.92%)
IIIA	150 (39.5%)	27 (18%)	5 (3.33%)	5 (3.33%)	3 (2%)	7 (4.67%)	8 (5.33%)
IIIB	14 (3.7%)	3 (21.4%)	1 (7.14%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (7.14%)
IV	12 (3.16%)	3 (25%)	1 (8.33%)	0 (0%)	1 (8.33%)	0 (0%)	0 (0%)
Total	380	51 (13.46%)	17 (4.47%)	12 (3.16%)	6 (1.58%)	27 (7.10%)	22 (5.8%)

Tabla 11. Estadística descriptiva de la edad en la serie.

De igual forma es también el IIIA el que muestra la mayor incidencia de muerte peroperatoria, siendo estadísticamente significativo su porcentaje en los fallecimientos durante el seguimiento ($p= 0.020$) y de forma global ($p= 0.000$).

5.1.7.7 Tamaño Tumoral (Cm)

La media en cm del tamaño tumoral fue de 4.6 cm con un rango entre 0.00 y 15 cm y una mediana de 4 cm.

Medida por ejes

- *Eje 1:* La media en cm del tamaño tumoral fue de 4.7 cm con un rango entre 0.00 y 15 cm y una mediana de 4 cm.
- *Eje 2:* La media en cm del tamaño tumoral fue de 3.6 cm con un rango entre 0.40 y 12 cm y una mediana de 3 cm.

- *Eje 3:* La media en cm del tamaño tumoral fue de 3.5 cm con un rango entre 0.50 y 10 cm y una mediana de 3 cm.

No se observó ninguna relación estadísticamente significativa al analizar los tres ejes de medición con la presencia de complicaciones durante el ingreso, la recidiva oncológica o la mortalidad peroperatoria, durante el seguimiento o de forma global.

5.1.7.8 **Afectación Ganglionar (GG +)**

La media de adenopatías positivas en el reporte de anatomía patológica fue de 2.35 con un rango entre 0.00 – 32 y una mediana de 1. Para aquellos que presentaron metástasis a distancia en comparación con los que no la desarrollaron, fue de 2.59 ganglios con un rango entre 0.00 y 22 ganglios y una mediana de 1. ($p= 0.0121$)

Finalmente, en relación a la mortalidad global de la serie, la media de adenopatías positivas, fue de 2.59 ganglios con un rango entre 0.00 y 25 ganglios y una mediana de 1. Siendo la media y la mediana de la mortalidad peroperatoria para nivel N1 superior a 6 ganglios, y para N2 superior a 1, en comparación con los que constaron como vivos, ($p= 0.0141$).

5.1.7.9 **Cantidad De Ganglios N1 (1er Estación) Resecados y Positividad en la Cuantificación de los Mismos (N1+).**

Para la serie la media de ganglios de la estación N1 resecados en la pieza de anatomía patológica fue de 4.75 ganglios, con un rango entre 0.00 y 22 ganglios y una mediana de 4.

Al comparar la media, rango, mediana y percentil 25 y 75 de adenopatías N1 resecadas, reportadas en la pieza de anatomía patológica de los pacientes fallecidos en el periodo peroperatorio; en relación a los vivos y a los fallecidos durante el seguimiento más allá del día 30; se observó que para el primer grupo la media fue de 6.16 ganglios con un rango entre 00 y 22 ganglios y una mediana de 5; en comparación con los fallecidos en el periodo posterior que presentan una media de 4.37 adenopatías para un rango entre 00 y 18 ganglios y una mediana de 4 ganglios. En el grupo de vivos la media fue de 5.26 con un rango entre 0.00 y 19 ganglios y mediana de 5, ($p= 0.0361$).

Al considerar la mortalidad global, se observó que la media de adenopatías N1 resecadas entre los pacientes fallecidos fue de 4.49 de media, con un rango entre 00 y 22 ganglios y una mediana de 4; en comparación con una media de 5.30, un rango entre 00 y 19, una mediana de 5 en los que constaron como vivos, ($p= 0.0291$).

La media de ganglios N1 positivos en la pieza de anatomía patológica para la serie fue de 1.12 con un rango entre 0.00 y 13. No se observó relación estadísticamente significativa al analizarlo con el resto de variables.

5.1.7.10 Cantidad de Ganglios N2 (2ª Estación) Resecados y Positividad en la Cuantificación de los Mismos (N2+).

La media de ganglios resecados de la estación N2 en la pieza de anatomía patológica para la serie fue de 11.5 ganglios con un rango entre 0.00 y 50 adenopatías y una mediana de 10. No se observó relación estadísticamente significativa al realizar el análisis con el resto de variables.

Para la serie, la media de ganglios N2 positivos en la pieza de anatomía patológica fue de 1.26 ganglios con un rango entre 0.00 y 19.

En los pacientes que presentaron metástasis a distancia durante el seguimiento, la media de adenopatías N2 positivas fue de 1.49 ganglios y un rango entre 0.00 y 12, en comparación con los que no la presentaron, con una media de 1.09 y un rango entre 00 y 19 adenopatías, ($p= 0.0021$).

Al comparar los parámetros de media, rango y mediana de adenopatías N2 positivas de aquellos pacientes fallecidos en el periodo peroperatorio en relación a los fallecidos más allá de este periodo (seguimiento) y a los vivos, se observó que para el primer grupo la media fue de 0.79 ganglios con un rango entre 00 y 4; en comparación los fallecidos en el periodo posterior que presentan una media de 1.45 adenopatías con un rango entre 00 y 16. En el grupo de vivos la media fue de 0.97 con un rango entre 0.00 y 19, ($p= 0.013$).

Considerando los pacientes de la serie supervivientes y la mortalidad global se observó que la media de adenopatías N2 positivas en la pieza de anatomía patológica en los pacientes que constaban como exitus al momento del análisis estadístico fue de 1.39 y un rango entre 00 y 16 en comparación con $m=0.98$ con un rango entre 00 y 19 en los que constaron como vivos. ($p= 0.0031$).

5.1.7.11 - Resumen de las asociaciones entre variables cuantitativas y las variables que generan grupo, estudiadas en el análisis descriptivo.

Variables	Neumonía	Distres	Arritmia	Infarto Miocardio	Re intervención por sangrado	VM
DM preIQ	0.240	1.000	0.102	0.151	0.008	0.735
HTA preIQ	0.548	0.309	0.211	0.023	1.000	1.000
Arritmia preIQ	1.000	0.149	0.020	1.000	1.000	0.031
Edad	0.955	0.376	0.000	0.156	0.573	0.731
Resección	0.208	0.000	0.096	1.000	0.314	0.001
VM	0.000	0.000	0.001	0.303	0.000	0.000
RT	0.130	0.111	0.164	0.180	0.094	0.006
QT Adyuvante	0.260	0.308	0.606	0.343	0.497	0.002
RT Adyuvante	0.068	0.113	0.151	0.183	0.136	0.004
Neumonía	0.000	0.013	1.000	0.242	0.344	0.000
Arritmia	1.000	0.002	0.000	0.192	0.020	0.001
Infarto Miocardio	0.242	1.000	0.192	0.000	0.359	0.303
Re intervención por sangrado	0.344	0.007	0.020	0.359	0.000	0.000
Días VM	0.000	0.000	0.000	0.231	0.000	0.000
pT	0.013	1.000	0.149	0.001	0.031	0.628
pN	0.819	0.935	0.094	0.588	0.022	0.488
Estadio	0.141	0.995	0.043	0.196	0.042	0.823
GG +	0.518	0.945	0.038	0.414	0.094	0.331
N2+	0.520	0.954	0.005	0.928	0.125	0.294

Tabla 12. Resumen de las asociaciones entre variables cuantitativas y las variables que generan grupo estudiadas en el análisis descriptivo. Cuando el resultado fue estadísticamente significativo se observa el valor p sombreado en gris.

Variables	Recidiva Local	Recidiva MD
Resección	0.302	0.041
VM	0.395	0.002
Fistula BP (N/Temp/Tar)	0.017	0.268
RT	0.013	0.000
QT Adyuvante	0.361	0.062
RT Adyuvante	0.002	0.000
Re intervención por sangrado	0.382	0.020
Días VM	0.319	0.003
pN	0.307	0.003
AP	0.027	0.108
Márgenes Afectos	0.042	0.418
GG +	0.346	0.012
N2+	0.376	0.002

Tabla 13. Variables con significación estudiadas en el análisis descriptivo en relación a Recidiva

Variables	Mortalidad Global	Mortalidad Peroperatoria
Tabaquismo	0.032	0.034
Edad	0.001	0.006
VO2Pre (ml/kg/min)	0.056	0.022
Resección	0.011	0.000
VM	0.165	0.000
RT	0.000	0.000
QT Adyuvante	0.043	0.003
RT Adyuvante	0.000	0.000
RT Neoadyuvante	0.039	0.126
Arritmia	0.079	0.009
Re intervención por sangrado	0.528	0.010
Días VM	0.250	0.000
pT	0.027	0.328
pN	0.003	0.048
Estadio	0.000	0.020
GG +	0.014	0.056
N1	0.029	0.036
N2+	0.003	0.013

Tabla 14. Variables con significación estudiadas en el análisis descriptivo en relación a Mortalidad

No se observó relación estadísticamente significativa con el desarrollo de complicaciones postoperatorias, con la recidiva oncológica o con la mortalidad global, o peroperatoria, para las siguientes variables:

Sexo

- IMC.
- FEV1 preIQ (%).
- FEV1 preIQ (lts).
- FVC preIQ (%).
- FVC preIQ (lts).
- GGPa.
- Resección concomitante de pared.
- Tipo de sutura bronquial.
- Ampliación del muñón de resección bronquial.
- QT neoadyuvante.
- Metástasis en el informe de anatomía patológica (pM).
- Medidas tumorales en más de un eje (eje1-3).
- Tamaño tumoral en centímetros.
- Afectación N1 confirmada en el informe de anatomía patológica.
- Cantidad de ganglios N2 resecados.

5.2 ANÁLISIS GLOBAL DE TIEMPO LIBRE DE ENFERMEDAD (RECIDIVA LOCAL / METÁSTASIS A DISTANCIA)

Se incluyen en este apartado en análisis de la totalidad de las variables recogidas en la serie teniendo como evento resultado el Tiempo a recidiva o muerte, expresándose como densidad (tasa) de incidencia de recidiva por cada 100 personas-año de seguimiento. Se mencionan las mismas agrupadas por apartados.

- Relativas a los antecedentes personales: Tabaquismo, diabetes mellitus, hipertensión arterial, la implantación de un stent coronario, la cirugía previa de bypass coronario, la arritmia cardíaca, el valor de IMC.
- Concerniente al ámbito peroperatorio los atribuibles a la valoración preoperatoria y a la intervención quirúrgica (FEV1, GG V/Q, lateralidad de la resección, resección ampliada, técnica de cierre del muñón).
- Relativas a la anatomía patológica y al estadio oncológico (histología, estado del margen quirúrgico, afectación ganglionar, tamaño tumoral, existencia de metástasis).

Para las variables cualitativas se describe el número de casos, el tiempo de seguimiento y las tasas de aparición del evento así como la prueba log-rank de comparación. Finalmente se muestran las curvas de Kaplan-Meier con la prueba log-rank.

Respecto a las variables cuantitativas se muestra el ajuste de un modelo de Cox univariante que indica si existe relación o no entre la variable y los tiempos hasta la ocurrencia de alguno de los eventos analizados. Esta relación existe si el valor p es menor de 0.05

Características demográficas y antecedentes patológicos de la serie		
Sexo	Hombres: n= 330	Mujeres: n= 50
Edad	m= 60,7 años (r: 29-81)	Mediana= 61 años
IMC	m= 25.9 (r:16.7 – 46.7)	Mediana= 25.5
Tabaquismo	13.4%= no fumadores 58.7%= fumadores activos 27.9%= exfumadores	
Diabetes Mellitus	- n= 44, (11.6%)	
Hipertensión Arterial	- n= 83, (21,8%)	
Stent coronario	- n= 8, (2,1%)	
Bypass coronario	- n= 2, (0,53%)	
Arritmia cardíaca	- n= 22, (5,8%)	

Tabla15. Estadística descriptiva de las características demográficas y antecedentes patológicos en la serie.

5.2.1 Respecto A La Intervención Quirúrgica

Variables Dependientes de la Intervención Quirúrgica		
Lateralidad de la Resección	Derecha: n= 221	Izquierda: n= 159
Ampliada a Pared	No: n= 364	Si: n= 16
Sutura Bronquial	Manual: n=80	Mecánica: n=300
Muñón de Margen Bronquial	Si: n=304	No: n=76

Tabla 16. Estadística descriptiva de las variables dependientes de la intervención quirúrgica

En el análisis de tiempo libre de enfermedad se observó una diferencia estadísticamente significativa respecto a una mayor tasa de incidencia de muertes o recidiva en los pacientes con neumonectomía derecha; con una tasa de 32.3% para las resecciones derechas vs 22.7% para las izquierdas.

Resección	N Sujetos	N Recidiva	Tasa de incidencia*100 pers. Tiempo (I.C.95%)	Tiempo a riesgo	Tiempo Q25	Tiempo Mediana (Tiempo)	Tiempo Q75	P valor
Derecha	221	175	32.26 (27.66;37.41)	542.46	0.59	1.43	4.09	0.0339
Izquierda	159	104	22.73 (18.57;27.54)	457.51	0.48	2.07	7.26	
Total	380	279	27.90 (24.72;31.37)	999.97	0.53	1.60	6.19	

Tabla 17. Tiempo libre de enfermedad en los pacientes sometidos a resección en función de la lateralidad.

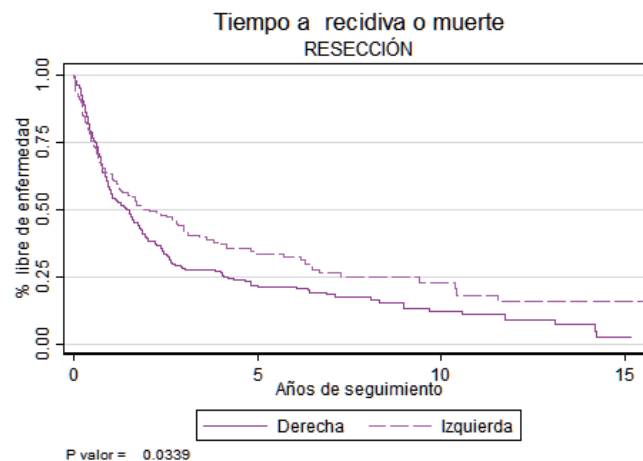


Gráfico 1. Tiempo libre de enfermedad en los pacientes sometidos a resección en función de la lateralidad.

En el análisis de tiempo libre de enfermedad se observó una diferencia estadísticamente significativa respecto a una mayor tasa de incidencia de muertes o recidiva, siendo mayor en los pacientes con neumonectomía ampliada a pared; con una tasa de 76.9% para las resecciones ampliadas vs 27.2% para las convencionales.

Pared	N Sujetos	N Recidiva	Tasa de incidencia*100 pers. Tiempo (I.C.95%)	Tiempo a riesgo	Tiempo Q25	Tiempo Mediana (Tiempo)	Tiempo Q75	P valor
No	364	267	27.12 (23.97;30.58)	984.37	0.59	1.61	6.29	0.0187
Si	16	12	76.91 (39.74;134.34)	15.60	0.26	0.44	1.88	
Total	380	279	27.90 (24.72;31.37)	999.97	0.53	1.60	6.19	

Tabla 18. Tiempo libre de enfermedad en los pacientes sometidos a resección de pared torácica concomitante.

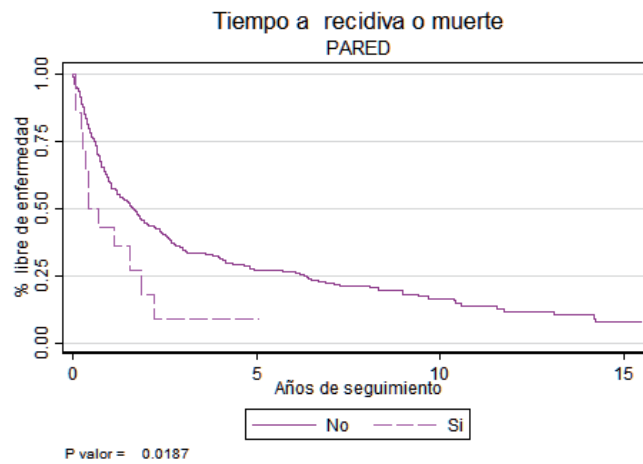


Gráfico 2. Tiempo libre de enfermedad en los pacientes sometidos a resección de pared torácica concomitante.

5.2.2 Respecto a la Estadificación y la Anatomía Patológica

Se observó una diferencia significativa respecto a una mayor tasa de incidencia de muertes o recidiva en relación al tamaño tumoral, siendo superior en los pacientes con tumores pT3 y pT4; con tasas de 43.3% y 48.2% respectivamente en comparación con lesiones de menor tamaño.

pT	N Sujetos	N Recidiva	Tasa de incidencia*100 pers. Tiempo (I.C.95%)	Tiempo a riesgo	Tiempo Q25	Tiempo Mediana (Tiempo)	Tiempo Q75	P valor
0	10	5	12.35 (4.01;28.81)	40.50	1.92	6.68	.	0.0005
1	35	22	18.28 (11.46;27.68)	120.33	0.85	2.76	13.12	
2	210	149	24.52 (20.75;28.79)	607.55	0.62	1.76	6.51	
3	91	74	43.30 (34.00;54.36)	170.91	0.44	0.95	2.98	
4	34	29	48.18 (32.26;69.19)	60.20	0.29	0.86	2.50	
Total	380	279	27.91 (24.73;31.39)	999.48	0.53	1.60	6.19	

Tabla 19. Tiempo libre de enfermedad en función del estadio oncológico por tamaño tumoral (pT).

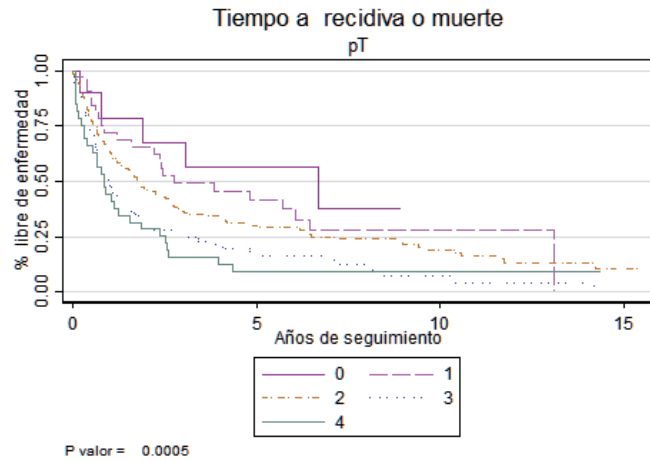


Gráfico 3. Tiempo libre de enfermedad en función del estadio oncológico por tamaño tumoral (pT).

Se observó una diferencia estadísticamente significativa en relación a una mayor tasa de incidencia de muertes o recidiva respecto a la afectación ganglionar mediastínica, siendo mayor la recidiva en los pacientes N2; con una tasa de 47 por año para cada 100 personas, en comparación con 21.2% y 22.6% para N1 y N0 respectivamente.

pN	N Sujetos	N Recidiva	Tasa de incidencia*100 pers. Tiempo (I.C.95%)	Tiempo a riesgo	Tiempo Q25	Tiempo Mediana (Tiempo)	Tiempo Q75	P valor
0	162	112	22.61 (18.61;27.20)	495.46	0.67	2.38	8.08	0.0000
1	87	55	21.24 (16.00;27.65)	258.93	0.72	2.37	9.68	
2	130	112	47.01 (38.71;56.57)	238.25	0.41	0.91	2.00	
3	1	0	0.00 (0.00;53.94)	6.84	.	.	.	
Total	380	279	27.91 (24.73;31.39)	999.48	0.53	1.60	6.19	

Tabla 20. Tiempo libre de enfermedad en función del estadio oncológico por afectación ganglionar mediastínica (pN).

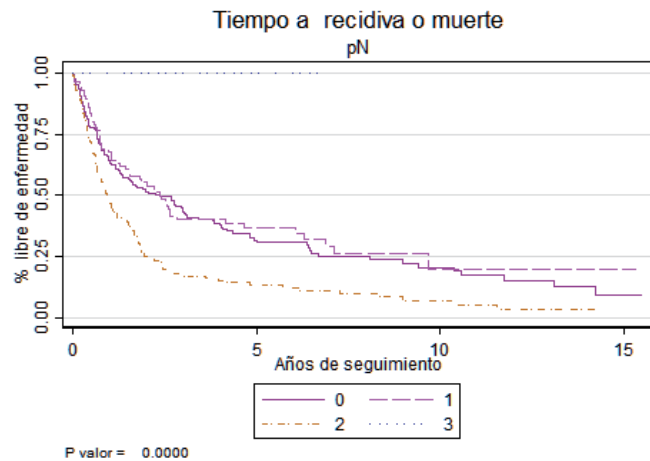


Gráfico 4. Tiempo libre de enfermedad en función del estadio oncológico por afectación ganglionar mediastínica (pN).

En el análisis de tiempo libre de enfermedad se observó una diferencia estadísticamente significativa respecto a la tasa de incidencia de recurrencia tumoral, siendo mayor en los pacientes en los que de forma postoperatoria (informe definitivo de anatomía patológica) se informó afectación del margen quirúrgico de forma microscópica, con una tasa de 43.9% con comparación con 26% de los pacientes sin afectación del margen quirúrgico.

Márgenes afectados	N Sujetos	N Recidiva	Tasa de incidencia*100 pers. Tiempo (I.C.95%)	Tiempo a riesgo	Tiempo Q25	Tiempo Mediana (Tiempo)	Tiempo Q75	P valor
No	323	233	26.03 (22.79;29.59)	895.26	0.62	1.82	6.42	0.0097
Si	57	46	43.93 (32.16;58.60)	104.71	0.39	0.88	1.73	
Total	380	279	27.90 (24.72;31.37)	999.97	0.53	1.60	6.19	

Tabla 21. Tiempo libre de enfermedad en función de la presencia de márgenes quirúrgicos afectados.

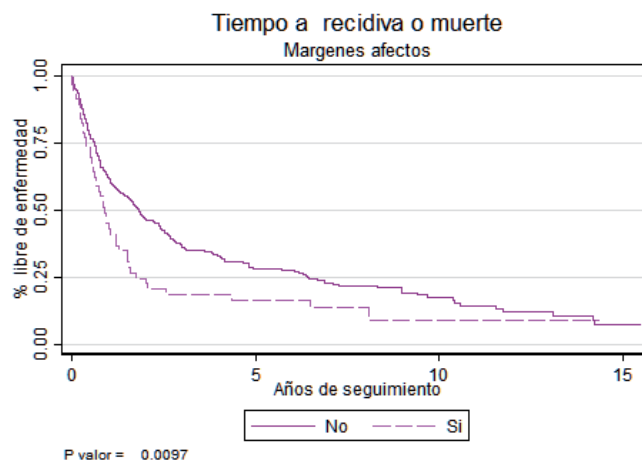


Gráfico 5. Tiempo libre de enfermedad en función de la presencia de márgenes quirúrgicos afectados.

Se observó una diferencia estadísticamente significativa relacionado a la tasa de incidencia de muertes o recidiva respecto en relación a la afectación mediastínica, siendo mayor en los pacientes con N2; con una tasa de 55.4% en comparación con los pacientes sin afectación ganglionar a nivel N2 que exhibieron una incidencia de 21.1%.

N2+	N Sujetos	N Recidiva	Tasa de incidencia*100 pers. Tiempo (I.C.95%)	Tiempo a riesgo	Tiempo Q25	Tiempo Mediana (Tiempo)	Tiempo Q75	P valor
No	255	170	21.14 (18.09;24.57)	803.98	0.67	2.50	8.99	0.0000
Si	125	108	55.37 (45.42;66.85)	195.06	0.42	0.90	1.88	
Total	380	278	27.83 (24.65;31.30)	999.04	0.55	1.60	6.19	

Tabla 22. Tiempo libre de enfermedad en función de la afectación ganglionar mediastínica N2+ confirmada.

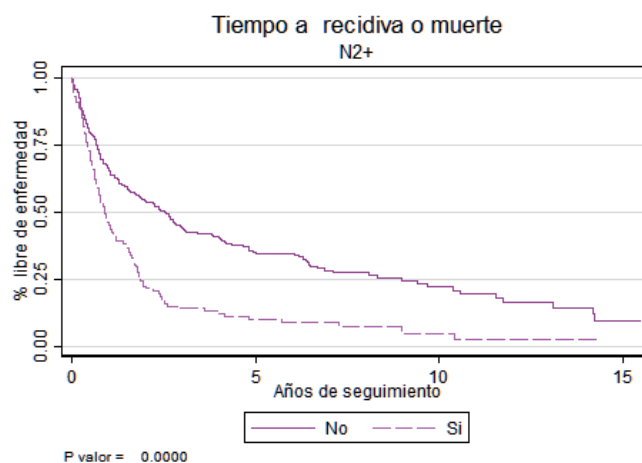


Gráfico 6. Tiempo libre de enfermedad en función de la afectación ganglionar mediastínica N2+ confirmada.

Se objetivó una diferencia estadísticamente significativa respecto a la tasa de incidencia de muertes o recidiva relacionado al estadio oncológico, siendo mayor en los pacientes con estadio IV con una tasa de 61.9%, seguido del estadio IIIA con 46.8% respectivamente en comparación con los pacientes de estadio menor.

Estadio	N Sujetos	N Recidiva	Tasa de incidencia*100 pers. Tiempo (I.C.95%)	Tiempo a riesgo	Tiempo Q25	Tiempo Mediana (Tiempo)	Tiempo Q75	P valor
IA	47	28	15.53 (10.32;22.45)	180.30	1.00	4.03	10.59	0.0000
IB	36	25	16.17 (10.47;23.88)	154.57	0.67	2.96	9.43	
IIA	60	33	15.87 (10.92;22.28)	207.96	0.76	4.20	14.23	
IIB	61	44	34.06 (24.75;45.72)	129.19	0.48	1.71	4.09	
IIIA	150	129	46.76 (39.04;55.56)	275.88	0.41	0.94	2.37	
IIIB	14	9	26.62 (12.17;50.52)	33.82	0.64	0.90	.	
IV	12	11	61.90 (30.90;110.75)	17.77	0.41	0.86	2.37	
Total	380	279	27.91 (24.73;31.39)	999.48	0.53	1.60	6.19	

Tabla 23. Tiempo libre de enfermedad en función del estadio oncológico según el TNM 2009.

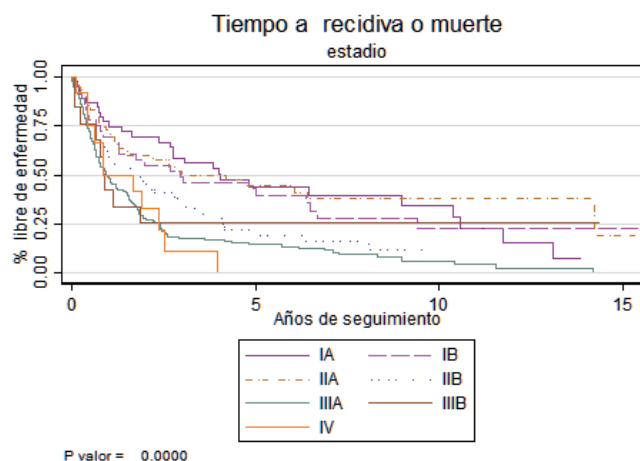


Gráfico 7. Tiempo libre de enfermedad en función del estadio oncológico según el TNM (2009).

5.2.3 Respecto Al Tratamiento Neoadyuvante/Adyuvante

Se observó una diferencia estadísticamente significativa respecto a la tasa de incidencia de muertes o recidiva en relación a la administración de radioterapia postoperatoria, presentando una tasa de 45.1% en comparación con la de 22.6% de los pacientes que no la recibieron. ($p=0.0001$)

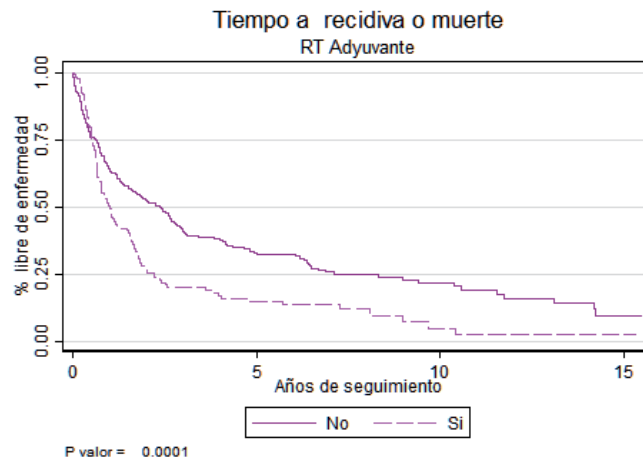


Gráfico 8. Tiempo libre de enfermedad en función de la administración de radioterapia adyuvante.

Al comparar las tasas de incidencia de recidiva en pacientes que recibieron radioterapia adyuvante, neoadyuvante y aquellos que no la recibieron, se observó una diferencia significativa, presentándose una tasa de recidiva de 45.1% por cada 100 personas-año de seguimiento, en los pacientes con radioterapia postoperatoria, seguido de 23.5% en aquellos que no recibieron, siendo la menor tasa la de los pacientes con neoadyuvancia con 13.1%.

RT	N Sujetos	N Recidiva	Tasa de incidencia*100 pers. Tiempo (I.C.95%)	Tiempo a riesgo	Tiempo Q25	Tiempo Mediana (Tiempo)	Tiempo Q75	P valor
No RT	239	164	23.55 (20.09;27.45)	696.25	0.63	2.25	6.89	0.0001
RT neoadyuvante	18	9	13.11 (6.00;24.89)	68.65	0.39	4.37	.	
RT adyuvante	123	106	45.09 (36.92;54.54)	235.07	0.52	1.00	2.21	
Total	380	279	27.90 (24.72;31.37)	999.97	0.53	1.60	6.19	

Tabla 24. Tiempo libre de enfermedad en función de la administración de radioterapia

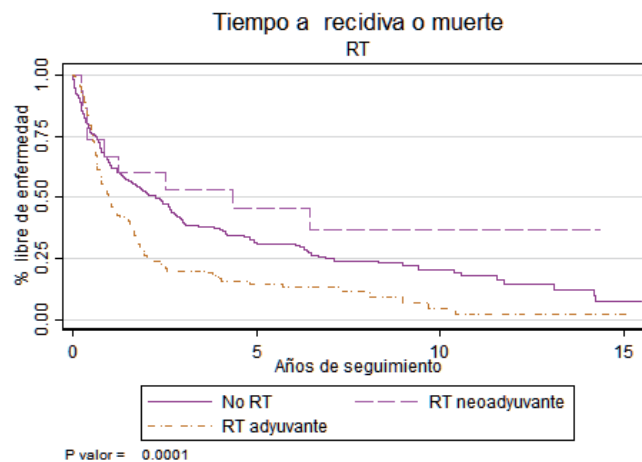


Gráfico 9. Tiempo libre de enfermedad en función de la administración de radioterapia

Se observó una diferencia estadísticamente significativa respecto a la tasa de incidencia de recidiva relacionada a la presencia de sangrado postoperatorio, siendo esta de 49%, para los pacientes con sangrado en comparación con la de 27% por cada 100 personas-año de seguimiento, objetivada en los pacientes que no presentaron esta complicación.

Re intervención por sangrado	N Sujetos	N Recidiva	Tasa de incidencia*100 pers. Tiempo (I.C.95%)	Tiempo a riesgo	Tiempo Q25	Tiempo Mediana (Tiempo)	Tiempo Q75	P valor
No	353	259	27.01 (23.82;30.51)	958.95	0.62	1.68	6.29	0.0402
Si	27	20	48.76 (29.78;75.30)	41.02	0.21	0.44	4.01	
Total	380	279	27.90 (24.72;31.37)	999.97	0.53	1.60	6.19	

Tabla 25. Tiempo libre de enfermedad en relación a la necesidad de reintervención por sangrado durante el periodo postoperatorio.

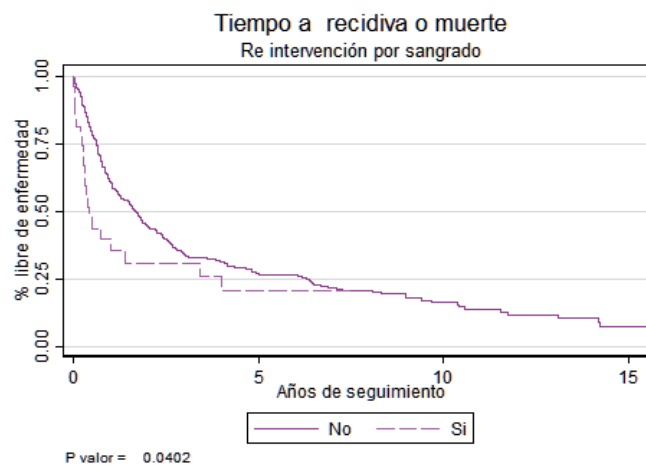


Gráfico 10. Tiempo libre de enfermedad en relación a la necesidad de reintervención por sangrado durante el periodo postoperatorio.

5.3 ANÁLISIS UNIVARIANTE DE TIEMPO GLOBAL LIBRE DE ENFERMEDAD (RECIDIVA LOCAL / METÁSTASIS A DISTANCIA)

Se observó una asociación positiva para ciertas variables en el que el HR fue estadísticamente superior a 1 , siendo las siguientes:

- La edad tomando en cuenta los 70 años como punto de corte.
- El FEV1 en mililitros disminuido o sub óptimo, tomando como punto de corte de 2000ml.

- Lateralidad de la resección.
- La presencia de adenopatías patológicas independientemente de la estación ganglionar
- La afectación N1 y N2 confirmada así como la relación existente entre la afectación mediastínica y la cantidad de ganglios N1 y N2 resecados y descritos en el informe definitivo de anatomía patológica.
- La resección concomitante de pared torácica.
- Afección del margen quirúrgico.
- Los estadios oncológicos avanzados en el cáncer pulmonar, de forma más acusada el estadio IV y el IIIA.
- La radioterapia tanto neoadyuvante como adyuvante.
- La presencia durante el postoperatorio de complicaciones como lo son el distres, arritmia, infarto al miocardio, reintervención por sangrado y necesidad de ventilación mecánica así como la duración en “días” bajo soporte ventilatorio.

De igual forma se observó una asociación positiva, pero con un HR estadísticamente inferior a 1 en otros, siendo estos:

- La radioterapia neoadyuvante.
- Un FEV1 superior a 2000ml.
- La resección pulmonar izquierda
- El estadio oncológico IIA.

La siguiente tabla muestra la relación univariante, se presentan los datos en forma “hazard ratio(HR)”, intervalo de confianza y valor p.

VARIABLE		HR	(95%CI)	p-value
Edad ¹		1.02	(1.01; 1.03)	0.0011
Arritmia preIQ ¹	No	1		0.0045
	Si	1.94	(1.23; 3.07)	
FEV1 preIQ Lts ¹		0.81	(0.68; 0.97)	0.0256
Lateralidad de Resección ¹	Derecha	1		0.0345
	Izquierda	0.77	(0.60; 0.98)	
GG + ¹		1.04	(1.01; 1.06)	0.0040
N1+ ²		1.06	(1.00; 1.12)	0.0416
N2+ ³		1.06	(1.02; 1.09)	0.0023
N2+ ³	No	1		0.0000
	Si	2.05	(1.60; 2.63)	
Resección de Pared ¹	No	1		0.0212
	Si	1.98	(1.11; 3.54)	
Márgenes Afectos ¹	No	1		0.0103
	Si	1.52	(1.10; 2.08)	
"Estadio" ²	IA	1		0.0000
	IB	1.06	(0.62; 1.83)	
	IIA	0.96	(0.58; 1.59)	
	IIB	1.77	(1.10; 2.85)	
	IIIA	2.41	(1.60; 3.65)	
	IIIB	1.61	(0.76; 3.44)	
Distres ¹	No	1		0.0000
	Si	4.29	(2.33; 7.87)	
Re intervención por sangrado ¹	No	1		0.0422
	Si	1.61	(1.02; 2.53)	
VM ¹	No	1		0.0001
	Si	2.56	(1.60; 4.10)	
Días VM ¹		1.03	(1.01; 1.06)	0.0011
RT ¹	No RT	1		0.0002
	RT neoadyuvante	0.63	(0.32; 1.24)	
	RT adyuvante	1.60	(1.25; 2.05)	
RT Adyuvante ¹	No	1		0.0001
	Si	1.65	(1.29; 2.10)	

Tabla 26. Variables con significación estadística en el análisis univariante para tiempo libre de enfermedad.

5.4 ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE TIEMPO GLOBAL LIBRE DE ENFERMEDAD (RECIDIVA LOCAL / METÁSTASIS A DISTANCIA)

Para la construcción del modelo multivariante se ha utilizado un método de selección basado en la mejora de la verosimilitud y el criterio de información de Akaike (AIC). Se consideraron todas las variables que la literatura o análisis previos indicaron que se relacionan con la variable resultado, o los objetivos del estudio.

A partir de un modelo con la constante se han ido introduciendo paulatinamente las variables que mejoraban la verosimilitud desde un modelo con la constante hasta que la inclusión no mejoraba el modelo anterior.

El criterio para incluir una variable fue un cambio en el valor p de 0.01.

En el análisis multivariante en función del riesgo de recidiva, se encontró una significación estadística para las siguientes variables que figuran en la tabla; los resultados se muestran en forma de “hazard ratio”, intervalo de confianza y valor p.

VARIABLE		HR	(95%CI)	p-value
"Estadio"	IA	1		0.0073
	IB	1.41	(0.80; 2.46)	
	IIA	1.04	(0.61; 1.77)	
	IIB	1.91	(1.14; 3.20)	
	IIIA	1.93	(1.18; 3.15)	
	IIIB	1.07	(0.45; 2.55)	
	IV	2.72	(1.28; 5.79)	
Distres	No	1		0.0000
	Si	8.47	(4.33;16.59)	
Edad >60 años		1.02	(1.00; 1.03)	0.0084
N2+	No	1		0.0010
	Si	1.82	(1.27; 2.60)	
QT Adyuvante	No	1		0.0232
	Si	0.71	(0.53; 0.95)	
Lateralidad de Resección	Derecha	1		0.0715
	Izquierda	0.78	(0.60; 1.02)	
Márgenes afectos	No	1		0.0243
	Si	1.48	(1.05; 2.08)	

Tabla 27. Variables con significación estadística en el análisis multivariante para tiempo libre de enfermedad.

5.5 ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA GLOBAL

En las siguientes tablas y gráficas se muestra el análisis de tiempo a muerte y global para las principales variables, expresado en tasa de incidencia por cada 100 personas-año de seguimiento.

Para las variable cualitativas se presenta en primer lugar una tabla resumen con el número de casos, el tiempo de seguimiento y las tasas de aparición del evento así como la prueba log-rank de comparación.

Posteriormente se presentan las tablas donde se describe para cada categoría el porcentaje de vivos a los tiempos y finalmente se muestran las curvas de Kaplan-Meier con la prueba log-rank.

Para las variables cuantitativas se muestra el ajuste de un modelo de Cox univariante que nos indica si existe relación o no entre la variable y la supervivencia; para ello se considero un p valor <0.05

Se observó para toda la serie una mortalidad global del 67% para un periodo de seguimiento medio de 2.41 años, y una densidad (tasa) de incidencia de muerte de 22.12 por cada 100 personas-año de seguimiento.

	N Sujetos	N Exitus	Tasa de incidencia*100 pers. Tiempo (I.C.95%)	Tiempo a riesgo	Tiempo Q25	Tiempo Mediana (Tiempo)	Tiempo Q75
Total	380	256	22.12 (19.50;25.01)	1157.17	0.87	2.41	6.89

Tabla 28. Análisis de supervivencia global

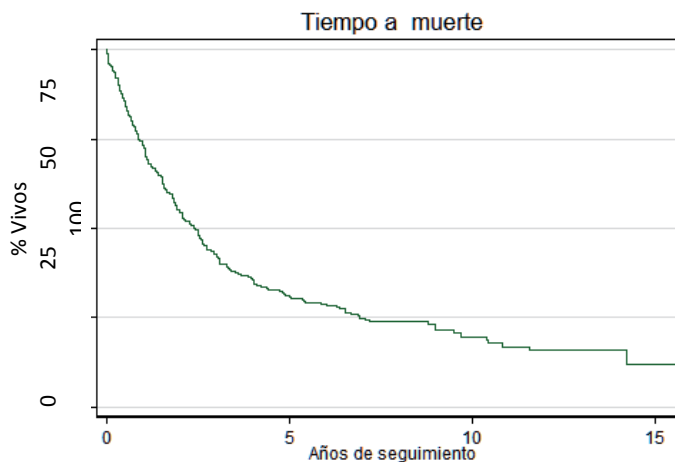


Gráfico 11. Supervivencia Global de la serie.

Se observó una diferencia estadísticamente significativa respecto a la tasa de incidencia de muerte en relación a la lateralidad de la neumonectomía, con una tasa de 25.4% para los pacientes con cirugía derecha en comparación con 18.2% para cada 100 personas-año de seguimiento, en las resección izquierdas.

Resección	N Sujetos	N Exitus	Tasa de incidencia*100 pers. Tiempo (I.C.95%)	Tiempo a riesgo	Tiempo Q25	Tiempo Mediana (Tiempo)	Tiempo Q75	P valor
Derecha	221	161	25.39 (21.62;29.63)	634.05	0.96	2.07	5.33	0.0375
Izquierda	159	95	18.16 (14.69;22.20)	523.12	0.85	2.98	10.43	
Total	380	256	22.12 (19.50;25.01)	1157.17	0.87	2.41	6.89	

Tabla 29. Análisis de supervivencia en relación a la lateralidad de la resección pulmonar.

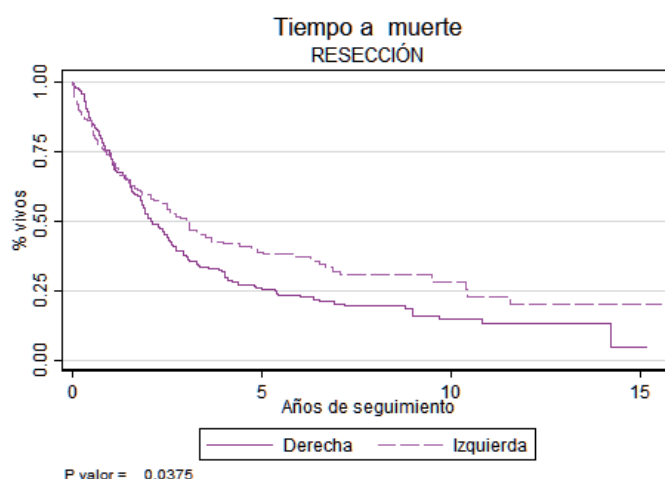


Gráfico 12. Supervivencia en relación a la lateralidad de la resección pulmonar.

Respecto a la tasa de mortalidad en función del tamaño tumoral, se observó una mayor tasa de incidencia de la misma en los tumores pT4y pT3 con 33.8% y 32.6% respectivamente, que son francamente mayores que las de tumoraciones de menor tamaño.

pT	N Sujetos	N Eventos	Tasa de incidencia*100 pers. Tiempo (I.C.95%)	Tiempo a riesgo	Tiempo Q25	Tiempo Mediana (Tiempo)	Tiempo Q75	P valor
0	10	5	11.71 (3.80;27.34)	42.68	2.43	6.68	.	0.0027
1	35	17	13.28 (7.73;21.26)	128.05	1.55	3.85	.	
2	210	141	20.04 (16.87;23.63)	703.62	0.95	2.74	8.97	
3	91	68	32.62 (25.33;41.35)	208.46	0.75	1.72	3.40	
4	34	25	33.85 (21.90;49.96)	73.86	0.58	1.79	3.07	
Total	380	256	22.13 (19.50;25.02)	1156.68	0.87	2.41	6.89	

Tabla 30. Análisis de la supervivencia en función del estadio oncológico por tamaño tumoral (pT).

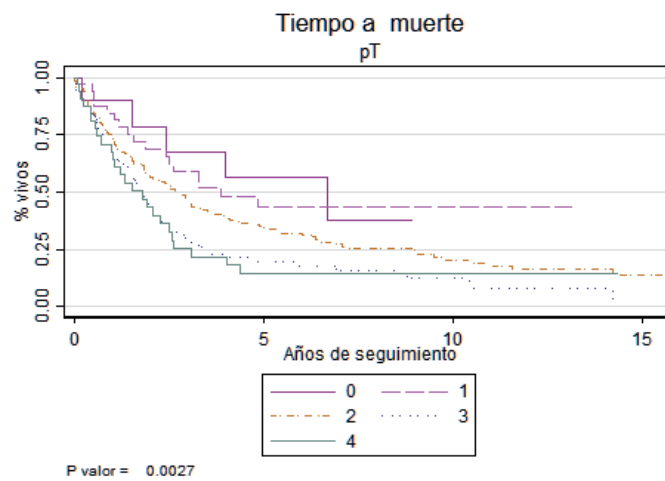


Gráfico 13. Supervivencia en función del estadio oncológico por tamaño tumoral (pT).

En relación a la tasa de mortalidad en función del grado de compromiso ganglionar mediastínico, se observó una mayor incidencia de mortalidad en los tumores pN2 con una tasa de 34.6% por cada 100 personas-año de seguimiento, situándose por encima de pN1 y pN0.

pN	N Sujetos	N Exitos	Tasa de incidencia*100 pers. Tiempo (I.C.95%)	Tiempo a riesgo	Tiempo Q25	Tiempo Mediana (Tiempo)	Tiempo Q75	P valor
0	162	103	18.34 (14.97;22.24)	561.65	1.05	3.07	8.99	0.0001
1	87	51	17.37 (12.93;22.84)	293.64	1.07	2.63	9.68	
2	130	102	34.63 (28.24;42.04)	294.55	0.58	1.56	3.32	
3	1	0	0.00 (0.00;53.94)	6.84	.	.	.	
Total	378	256	22.13 (19.50;25.02)	1156.68	0.87	2.41	6.89	

Tabla 31. Análisis de la supervivencia en función del estadio oncológico por afectación ganglionar mediastínica (pN).

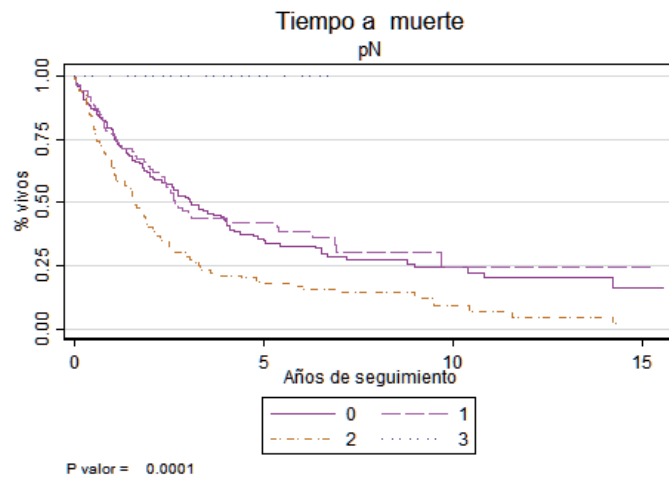


Gráfico 14. Supervivencia en función del estadio oncológico por afectación ganglionar mediastínica (pN).

La tasa de mortalidad para cada 100 personas-año de seguimiento, en función del compromiso ganglionar a nivel N1 arrojó una mayor incidencia de muerte en pacientes con tumores pN1 con una tasa de 26.6%, en relación a los pacientes con tumores pN0 que presentan una tasa de incidencia de 19.3%.

N1+	N Sujetos	N Exitus	Tasa de incidencia*100 pers. Tiempo (I.C.95%)	Tiempo a riesgo	Tiempo Q25	Tiempo Mediana (Tiempo)	Tiempo Q75	P valor
No	216	138	19.33 (16.24;22.84)	713.92	1.00	2.93	8.99	0.0491
Si	164	118	26.65 (22.06;31.92)	442.77	0.75	2.05	5.38	
Total	380	256	22.13 (19.50;25.02)	1156.68	0.87	2.41	6.89	

Tabla 32. Análisis de la supervivencia en función de la afectación ganglionar mediastínica N1+ confirmada.

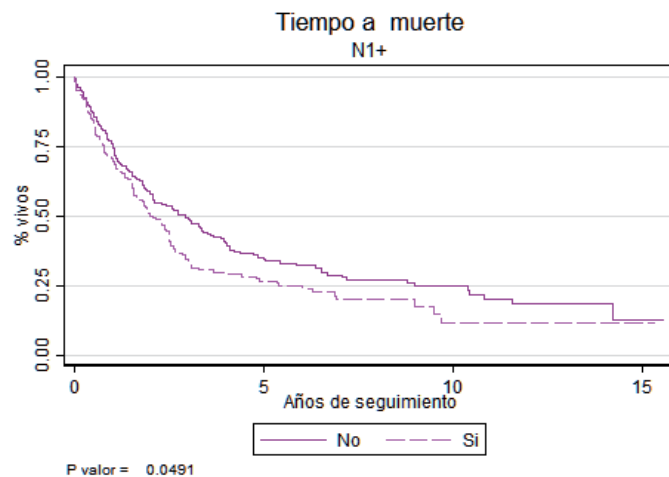


Gráfico 15. Supervivencia en función de la afectación ganglionar mediastínica N1+ confirmada.

La tasa de mortalidad en función del compromiso ganglionar arrojó una mayor tasa incidencia de muerte en pacientes con tumores pN2 con una tasa de 38.5%, en relación a los pacientes con tumores no N2 que presentan 17.4% para cada 100 personas-año de seguimiento.

N2+	N Sujetos	N Exitus	Tasa de incidencia*100 pers. Tiempo (I.C.95%)	Tiempo a riesgo	Tiempo Q25	Tiempo Mediana (Tiempo)	Tiempo Q75	P valor
No	255	157	17.42 (14.80;20.36)	901.51	1.12	3.07	10.40	0.0000
Si	125	98	38.50 (31.25;46.91)	254.57	0.58	1.53	3.06	
Total	380	255	22.06 (19.43;24.94)	1156.09	0.87	2.41	6.89	

Tabla 33. Análisis de la supervivencia en función de la afectación ganglionar mediastínica N2+ confirmada.

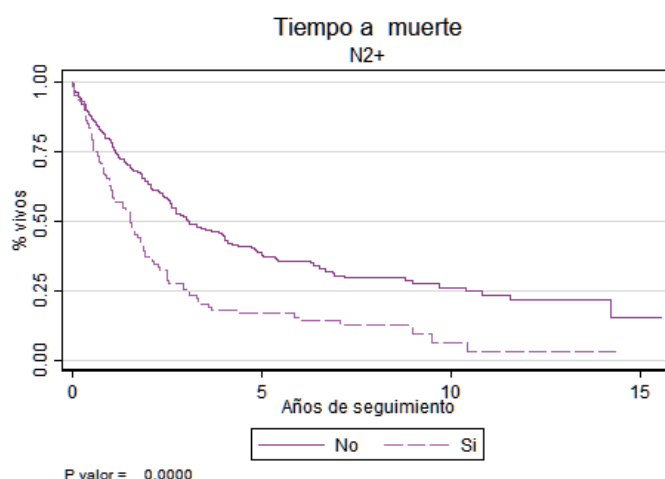


Gráfico 16. Supervivencia en función de la afectación ganglionar mediastínica N2+ confirmada.

Al comparar la tasa de mortalidad en pacientes que recibieron radioterapia ya sea adyuvante así como neoadyuvante o aquellos que no la recibieron, se observó una diferencia estadísticamente significativa, presentándose una tasa de mortalidad de 33.2% para cada 100 personas-año de seguimiento, en aquellos con radioterapia postoperatoria, seguido de 19% en los pacientes que no recibieron radioterapia, la menor tasa se situó en los pacientes con neoadyuvancia con 11.1%.

RT	N Sujetos	N Exitus	Tasa de incidencia*100 pers. Tiempo (I.C.95%)	Tiempo a riesgo	Tiempo Q25	Tiempo Mediana (Tiempo)	Tiempo Q75	P valor
No RT	239	150	18.99 (16.08;22.29)	789.69	1.00	3.01	8.99	0.0006
RT neoadyuvante	18	8	11.07 (4.78;21.81)	72.28	1.22	4.37	.	
RT adyuvante	123	98	33.20 (26.95;40.46)	295.20	0.76	1.71	3.32	
Total	380	256	22.12 (19.50;25.01)	1157.17	0.87	2.41	6.89	

Tabla 34. Análisis de la supervivencia en función de la administración de radioterapia independientemente del esquema de administración.

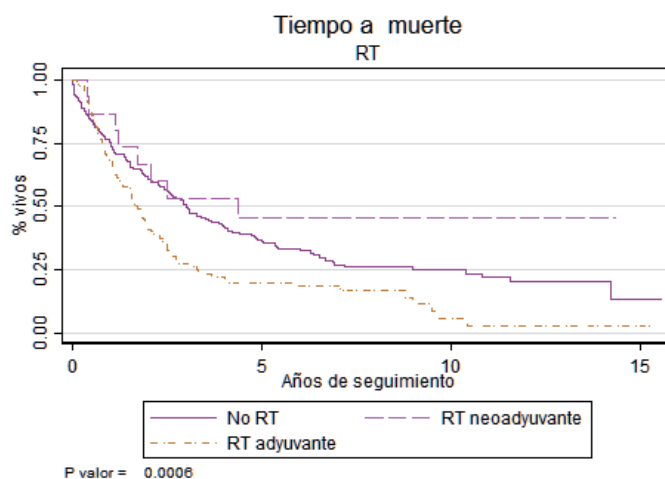


Gráfico 17. Supervivencia en función de la administración de radioterapia independientemente del esquema de administración.

Se observó una diferencia estadísticamente significativa respecto a la tasa de mortalidad en relación a la administración de radioterapia postoperatoria, presentando para radioterapia adyuvante una tasa de 33.2% para cada 100 personas-año de seguimiento, en comparación con el 18.3% de los pacientes que no la recibieron.

RT Adyuvante	N Sujetos	N Exitus	Tasa de incidencia*100 pers. Tiempo (I.C.95%)	Tiempo a riesgo	Tiempo Q25	Tiempo Mediana (Tiempo)	Tiempo Q75	P valor
No	257	158	18.33 (15.58;21.42)	861.97	1.01	3.01	10.40	0.0003
Si	123	98	33.20 (26.95;40.46)	295.20	0.76	1.71	3.32	
Total	380	256	22.12 (19.50;25.01)	1157.17	0.87	2.41	6.89	

Tabla 35. Análisis de la supervivencia en función de la administración de radioterapia adyuvante.

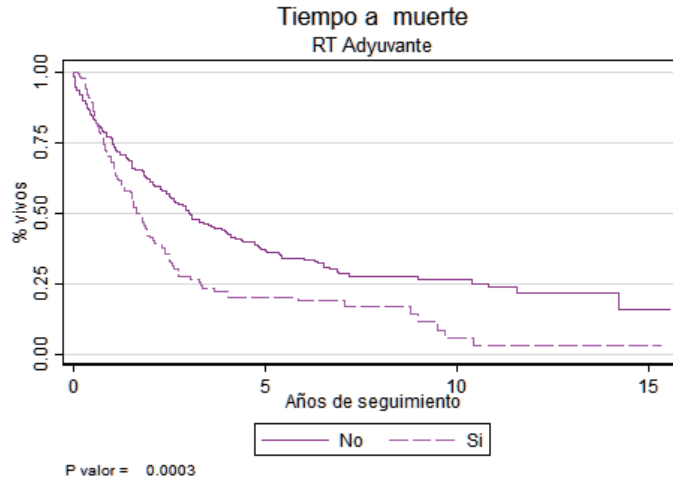


Gráfico 18. Supervivencia en función de la administración de radioterapia adyuvante.

En el seguimiento, la tasa de mortalidad fue superior para los pacientes que requirieron durante el ingreso de reintervención quirúrgica por sangrado postoperatorio, con 41.2% para cada 100 personas-año de seguimiento, en comparación una tasa de 21.3% para los que no presentaron esta complicación.

Re intervención por sangrado	N Sujetos	N Exitus	Tasa de incidencia*100 pers. Tiempo (I.C.95%)	Tiempo a riesgo	Tiempo Q25	Tiempo Mediana (Tiempo)	Tiempo Q75	P valor
No	353	236	21.29 (18.66;24.18)	1108.66	1.00	2.50	7.07	0.0262
Si	27	20	41.23 (25.18;63.67)	48.51	0.21	0.99	3.58	
Total	380	256	22.12 (19.50;25.01)	1157.17	0.87	2.41	6.89	

Tabla 36. Análisis de la supervivencia en relación a la necesidad de reintervención por sangrado como complicación postoperatoria.

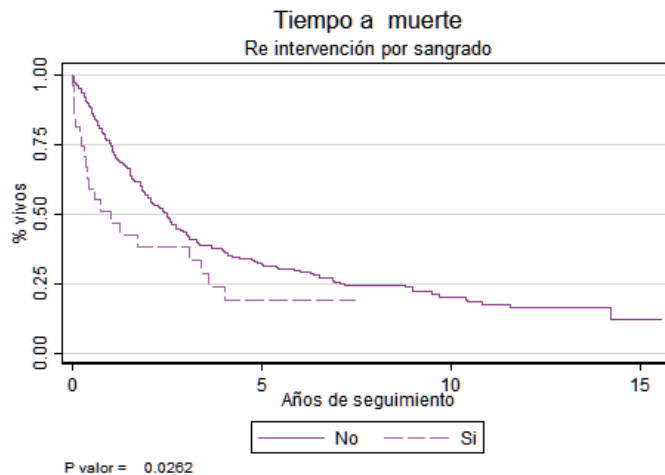


Gráfico 19. Supervivencia en relación a la necesidad de reintervención por sangrado como complicación postoperatoria.

Respecto a la mortalidad durante el seguimiento, se observó una diferencia estadísticamente significativa en relación a la necesidad de ventilación mecánica postoperatoria, siendo la tasa de 64.2% para cada 100 personas-año de seguimiento entre los pacientes con ventilación mecánica en comparación con el 21.1% descrito en los pacientes que no presentaron esta complicación.

VM	N Sujetos	N Exitus	Tasa de incidencia*100 pers. Tiempo (I.C.95%)	Tiempo a riesgo	Tiempo Q25	Tiempo Mediana (Tiempo)	Tiempo Q75	P valor
No	358	238	21.08 (18.49;23.93)	1129.13	1.03	2.51	7.16	0.0000
Si	22	18	64.19 (38.04;101.45)	28.04	0.02	0.05	1.03	
Total	379	256	22.12 (19.50;25.01)	1157.17	0.87	2.41	6.89	

Tabla 37. Análisis de la supervivencia en relación a la necesidad de ventilación mecánica como complicación postoperatoria.

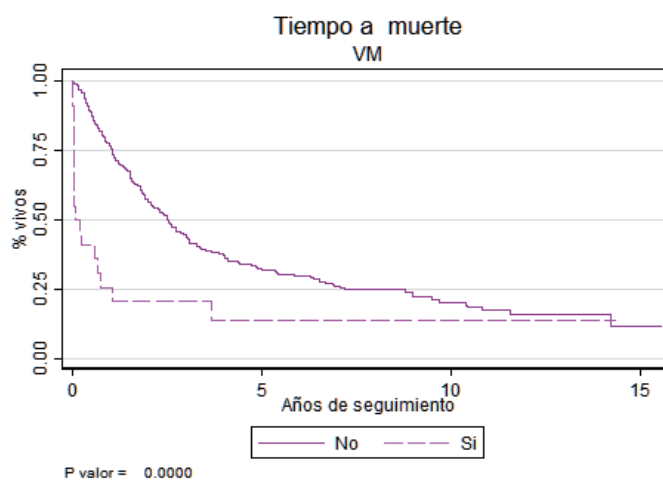


Gráfico 20. Supervivencia en relación a la necesidad de ventilación mecánica como complicación postoperatoria.

Se observó una diferencia estadísticamente significativa respecto a la mortalidad en relación al estadio oncológico, siendo mayor en los pacientes con estadio IV con una tasa de 44.2% para cada 100 personas-año de seguimiento, seguido del estadio IIIA con 35.1%, en comparación con los pacientes de estadio menor.

Estadio	N Sujetos	N Exitos	Tasa de incidencia*100 pers. Tiempo (I.C.95%)	Tiempo a riesgo	Tiempo Q25	Tiempo Mediana	Tiempo Q75	P valor
IA	47	24	12.65 (8.10;18.82)	189.76	1.81	4.03	.	0.0000
IB	36	23	12.80 (8.11;19.20)	179.70	1.78	4.70	.	
IIA	60	32	14.39 (9.84;20.31)	222.41	1.20	4.20	14.23	
IIB	61	40	24.73 (17.67;33.67)	161.77	0.85	2.55	6.85	
IIIA	150	120	35.08 (29.08;41.94)	342.11	0.63	1.62	3.32	
IIIB	13	7	18.28 (7.35;37.66)	38.30	0.96	2.07	.	
IV	12	10	44.18 (21.18;81.24)	22.64	0.56	1.35	2.50	
Total	380	256	22.13 (19.50;25.02)	1156.68	0.87	2.41	6.89	

Tabla 38. Análisis de la supervivencia en función del estadio oncológico según el TNM 2009.

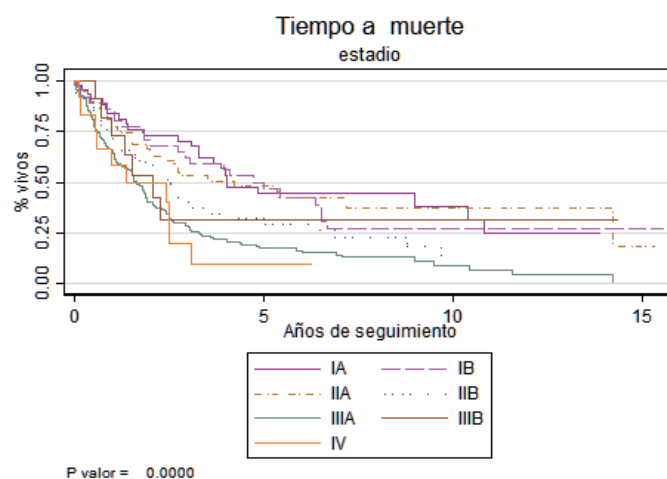


Gráfico 21. Supervivencia en función del estadio oncológico según el TNM 2009

5.6 ANÁLISIS UNIVARIANTE DE SUPERVIVENCIA GLOBAL

En el análisis univariante se objetivó como factores de riesgo para muerte, las siguientes variables:

- La edad tomando en cuenta los 70 años como punto de corte.
- Los antecedentes de arritmia o stent coronario previo a la intervención quirúrgica.
- Un FEV1 en mililitros disminuido o sub óptimo, tomando como punto de corte de 2000ml.
- Lateralidad de la resección.
- La presencia de adenopatías patológicas independientemente de la estación ganglionar

- La afectación N1 y N2 confirmada así como la relación existente entre la afectación mediastínica y la cantidad de ganglios N1 y N2 resecados y descritos en el informe definitivo de anatomía patológica.
- La radioterapia tanto neoadyuvante como adyuvante.
- La presencia durante el postoperatorio de complicaciones como lo son el distres, arritmia, infarto al miocardio, reintervención por grado y necesidad de ventilación mecánica así como los días bajo soporte ventilatorio.
- Los estadios oncológicos avanzados en el cáncer pulmonar, de forma más acusada el estadio IV y el IIIA.

VARIABLE		HR	(95%CI)	p-value
Edad ¹		1.03	(1.01; 1.04)	0.0000
FEV1 preIQ Lts ¹		0.79	(0.65; 0.96)	0.0171
Lateralidad de Resección ¹	Derecha	1		0.0382
	Izquierda	0.76	(0.59; 0.99)	
GG + ¹		1.04	(1.02; 1.07)	0.0018
N1+ ²		1.07	(1.01; 1.14)	0.0211
N2+ ³		1.06	(1.02; 1.10)	0.0015
N1+ ²	No	1		0.0498
	Si	1.28	(1.00; 1.64)	
N2+ ³	No	1		0.0000
	Si	1.92	(1.49; 2.48)	
"Estadio" ²	IA	1		0.0000
	IB	1.05	(0.59; 1.86)	
	IIA	1.09	(0.64; 1.85)	
	IIB	1.74	(1.05; 2.89)	
	IIIA	2.42	(1.56; 3.76)	
	IIIB	1.40	(0.60; 3.26)	
RT ¹	No RT	1		0.0007
	RT neoadyuvante	0.63	(0.31; 1.28)	
	RT adyuvante	1.56	(1.20; 2.01)	
RT Adyuvante ¹	No	1		0.0003
	Si	1.60	(1.24; 2.07)	
Distres ¹	No	1		0.0000
	Si	4.97	(2.62; 9.43)	
Infarto Miocardio ¹	No	1		0.0221
	Si	2.82	(1.16; 6.87)	
Re intervención por sangrado ¹	No	1		0.0279
	Si	1.67	(1.06; 2.64)	
VM ¹	No	1		0.0000
	Si	3.07	(1.89; 4.98)	
Días VM ¹		1.04	(1.02; 1.07)	0.0001

Tabla 39. Variables con significación estadística en el análisis univariante para supervivencia. se presentan los datos en forma "hazard ratio (HR)", intervalo de confianza y valor p.

Así se observa que el riesgo es mayor a medida que aumenta la edad o al presentar como antecedente prequirúrgico infarto de miocardio. De igual manera al cursar con distres en el postoperatorio, al presentar ganglios afectos y al aumentar el estadio oncológico según el informe definitivo de anatomía patológica. Por el contrario disminuye según la lateralidad de la resección y al recibir quimioterapia adyuvante.

5.7 ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE SUPERVIVENCIA GLOBAL

Para la construcción del modelo multivariante se ha utilizado un método de selección basado en la mejora de la verosimilitud y el criterio de información de Akaike (AIC). Se consideraron todas las variables que la literatura o análisis previos indicaban que se relacionan con la variable resultado.

A partir de un modelo con la constante se han ido introduciendo paulatinamente las variables que mejoraban la verosimilitud desde un modelo con la constante hasta que la inclusión no mejoraba el modelo anterior.

El criterio para incluir una variable fue un valor de p.

En el análisis multivariante en función del riesgo de recidiva, se encontró una significancia estadística para factor de riesgo en las siguientes variables:

- La edad, poniendo como punto de corte los 70 años.
- La neumonectomía derecha (lateralidad).
- El infarto al miocardio, la necesidad de ventilación mecánica o el distres en la evolución postoperatoria durante el ingreso.
- El estadio oncológico acorde al informe definitivo de anatomía patológica siendo mayor el riesgo para estadios IIB, IIIA, IIIB y IV.
- La afectación N2 en el informe definitivo de anatomía patológica.
- La quimioterapia adyuvante.
- La radioterapia neoadyuvante y adyuvante.

El criterio para incluir una variable fue un cambio en el valor p de 0.01

En el análisis multivariante en función del riesgo de muerte, se encontró una significación estadística para las siguientes variables que figuran en la tabla; los resultados se muestran en forma de “hazard ratio”, intervalo de confianza y valor p

VARIABLE		HR	(95%CI)	p-value
Edad		1.03	(1.02; 1.05)	0.0001
Lateralidad de Resección	Derecha	1		0.0383
	Izquierda	0.74	(0.55; 0.98)	
Distres	No	1		0.0112
	Si	3.85	(1.36;10.91)	
VM	No	1		0.0121
	Si	2.85	(1.26; 6.48)	
N2+		1.06	(1.01; 1.12)	0.0222
"Estadio"	IA	1		0.0053
	IB	1.44	(0.80; 2.61)	
	IIA	1.20	(0.69; 2.09)	
	IIB	2.02	(1.17; 3.48)	
	IIIA	2.27	(1.40; 3.68)	
	IIIB	1.23	(0.46; 3.28)	
	IV	2.77	(1.21; 6.31)	
RT	No RT	1		0.0383
	RT neoadyuvante	0.65	(0.30; 1.44)	
	RT adyuvante	1.42	(1.03; 1.95)	
QT Adyuvante	No	1		0.0098
	Si	0.64	(0.46; 0.90)	

Tabla 40. Variables con significación estadística en el análisis multivariante para supervivencia.

5.8 ANÁLISIS DE TIEMPO A RECIDIVA (RIESGOS COMPETITIVOS)

El análisis de riesgos competitivos indica si hay o no una diferencia estadísticamente significativa según $p(<0.05)$ en el tiempo a recidiva teniendo en cuenta otros riesgos que compiten con esta como, por ejemplo la muerte; es decir las diferencias que se observarían si la muerte no existiera. Por lo tanto el valor p indica las diferencias en el tiempo a recidiva para esta variable corregido por el efecto competitivo de la muerte.

En este análisis se muestra en primer lugar la curva del ajuste del modelo de Kaplan Meier y el riesgo competitivo así como la curva de supervivencia global.

Se observa que la curva de incidencia acumulada según Kaplan-Meier y la incidencia acumulada por riesgo competitivo no coinciden. Este hecho indica que la muerte actúa como un riesgo competitivo en el análisis del tiempo a recidiva y que hay que utilizar la metodología de análisis de riesgos competitivos para evaluar las variables que afectan a la aparición de una recidiva en el tiempo.

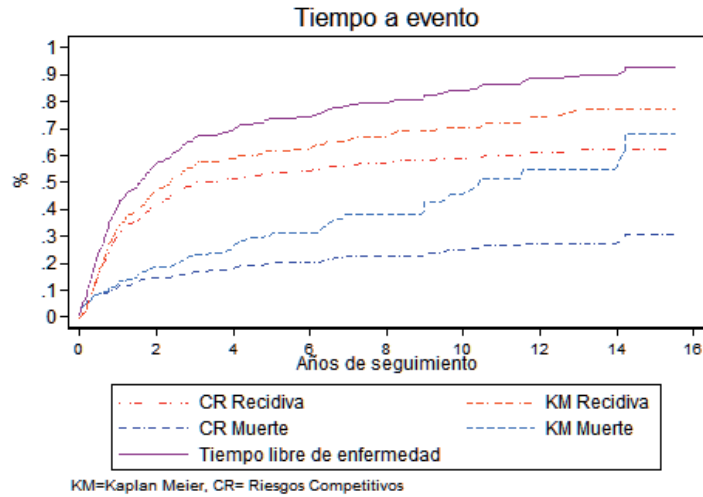


Gráfico 22. Tiempo a recidiva con la muerte como riesgo competitivo y la supervivencia global.

El gráfico de áreas muestra la distribución de los casos de la causa analizada (recidiva), el riesgo competitivo (muerte) y el grupo de pacientes libres de enfermedad.

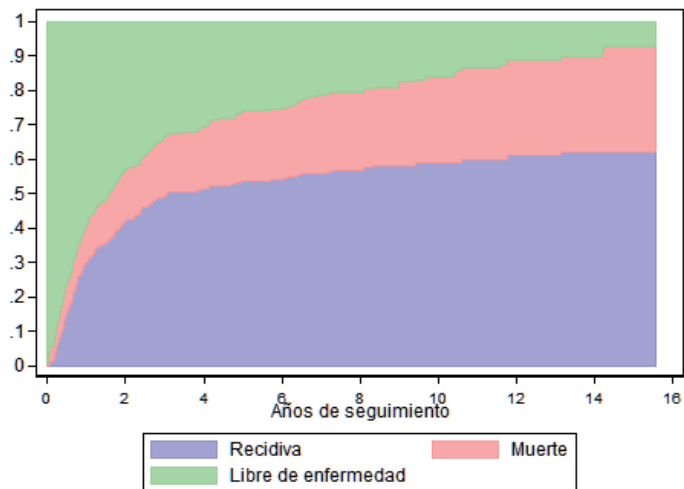


Gráfico 23. Distribución por áreas de los casos de la causa analizada, el riesgo competitivo y los casos libres de enfermedad.

En este análisis se tienen en cuenta que en el tiempo a recidiva, la muerte juega un papel de competidor.

5.9 ANÁLISIS UNIVARIANTE DE TIEMPO A RECIDIVA (CON MUERTE COMO RIESGO COMPETITIVO)

Respecto al riesgo en el tiempo a recidiva corregido por el efecto competitivo de la muerte, se objetivó en el análisis univariante del tiempo a recidiva, diferencias significativas para las siguientes variables en las cuales el SHR fue estadísticamente superior a 1:

- La neumonectomía ampliada a resección de pared.
- El tamaño tumoral descrito en el informe definitivo de anatomía patológica.
- La afectación N2 confirmada así como la relación existente entre la afectación mediastínica y la cantidad de ganglios N2 resecados, descritos en el informe definitivo de anatomía patológica.
- Los estadios oncológicos avanzados en el cáncer pulmonar, de forma más acusada el estadio IV, IIIB y el IIIA.
- La afectación de márgenes quirúrgicos.
- La radioterapia tanto neoadyuvante como adyuvante.
- La quimioterapia adyuvante.

De igual forma la asociación fue positiva en algunos casos, sin embargo en estos el SHR fue estadísticamente inferior a 1 , siendo estos:

- El sexo del paciente.
- La presencia durante el postoperatorio de complicaciones como lo son la reintervención por grado y la necesidad de ventilación mecánica.

En la siguiente tabla se expresan los resultados del análisis univariante para las variables mencionadas donde se describen los efectos de cada variable en la respuesta de interés teniendo en cuenta los riesgos competitivos. Los resultados se presentan en forma de "suazas" según el modelo descrito por Fine & Gray⁽¹⁷⁶⁾, intervalo de confianza y valor p.

VARIABLE		SHR	(95%CI)	p-value
Sexo ¹	Hombre	1		0.0563
	Mujer	0.70	(0.48; 1.01)	
Resección de Pared ¹	No	1		0.0001
	Si	3.30	(1.78; 6.09)	
Re intervención por sangrado ¹	No	1		0.0447
	Si	0.43	(0.19; 0.98)	
VM ¹	No	1		0.0075
	Si	0.25	(0.09; 0.69)	
pT ²	0	1		0.0461
	1	1.68	(0.53; 5.34)	
	2	1.98	(0.67; 5.85)	
	3	2.64	(0.88; 7.94)	
	4	3.42	(1.07;10.95)	
pN ²	0	1		0.0000
	1	1.01	(0.68; 1.48)	
	2	1.80	(1.32; 2.45)	
	3	0.000	(0.000; 0.000)	
N2+ ³	No	1		0.0000
	Si	1.84	(1.39; 2.45)	
"Estadio" ²	IA	1		0.0016
	IB	1.05	(0.55; 2.00)	
	IIA	1.07	(0.59; 1.92)	
	IIB	1.42	(0.81; 2.48)	
	IIIA	2.02	(1.25; 3.26)	
	IIIB	2.95	(1.24; 7.04)	
Márgenes Afectos ¹	No	1		0.0064
	Si	1.67	(1.16; 2.42)	
RT ¹	No RT	1		0.0000
	RT neoadyuvante	0.64	(0.25; 1.68)	
	RT adyuvante	2.09	(1.57; 2.78)	
QT Adyuvante ¹	No	1		0.0196
	Si	1.42	(1.06; 1.91)	
RT Adyuvante ¹	No	1		0.0000
	Si	2.14	(1.62; 2.85)	

Tabla 41. Variables con significación estadística en el análisis multivariante para recidiva con la muerte como riesgo competitivo.

6. DISCUSIÓN

6.1 ANTECEDENTES PERSONALES Y PATOLÓGICOS

6.1.1 Sexo

En nuestra serie la mayoría de pacientes fueron hombres (87%), acorde con la mayoría de las revisiones sobre neumonectomía^(107,128,129,130,131,132,133,134) sin embargo contrario a otras series publicadas^(130,131,1365), no se observó una diferencia significativa respecto al sexo en cuanto a la mortalidad global, ni el tiempo libre de enfermedad, aún así llama la atención que múltiples autores describen un aumento en la incidencia y prevalencia del cáncer pulmonar en el sexo femenino muy posiblemente en relación a un incremento en el hábito tabáquico en la mujer.^(7,8,9,18) No se estableció en el análisis una predisposición a presentar complicaciones postoperatorias en relación al sexo del paciente.

6.1.2 Edad

En nuestra serie la mediana fue de 61 ± 8 años, siendo el rango y mediana similar al reportado por las series más grandes publicadas.^(107,128,129,130,136) En nuestra revisión la edad mayor de 60 años se estableció como un factor independiente para mayor mortalidad y un menor tiempo libre de enfermedad tanto en el análisis univariante como en el multivariante, en la mayoría de las series, en donde el factor de riesgo se sitúa en la edad superior a 65 años.^(33,34,94,130,131,136,137) De igual forma la edad superior a 60 años se relacionó significativamente con mayor incidencia de arritmia en el postoperatorio y una mayor mortalidad peroperatoria. Respecto a esta relación con la arritmia, esta podría obedecer a cambios fisiopatológicos propios de la edad y a una mayor labilidad a los cambios hemodinámicos post resección debido a una menor reserva fisiológica.

6.1.3 IMC

La media de IMC de la serie fue de 26 Kg/m² (r: 16.6-46.7). El análisis estadístico vinculó de forma significativa el IMC y la recidiva tumoral intra torácica de forma bilateral. Se ha descrito en otras publicaciones que la obesidad es un factor de riesgo para cáncer⁽¹³⁸⁾ mas no para una mala en el periodo peroperatorio o de forma global. En nuestro estudio se observó la recidiva con mayor frecuencia en pacientes con un IMC inferior a 25 en comparación con quienes no evolucionaron a la metástasis, para quienes el IMC fue superior a 26. Considero que esta vinculación estadística podría ser inconcluyente o espuria salvo por la idea de que las características del IMC en este grupo explicarían una mayor afectación física por el cáncer (pacientes más consumidos). Por otro lado existen series que relacionan al IMC superior a 30 con complicaciones postoperatorias mayormente de índole respiratorio y otras series en las que se estableció el IMC <22kg/m²⁽¹³⁹⁾ como un factor de riesgo para el mismo tipo de complicación, situaciones que en ningún caso se detectaron en nuestro estudio.⁽¹⁴⁾

6.1.4 Tabaquismo

Se describió en nuestra serie un tabaquismo activo en el 59% y un 28% de ex fumadores. Pese a que existen trabajos publicados que describen el tabaquismo como factor de riesgo para el aumento de la mortalidad y morbilidad^(14,130,140) observamos en nuestro análisis una relación significativa con una mayor mortalidad peroperatoria y global, sin destacarse en el análisis univariante o multivariante como factor de riesgo independiente o en asociación con otros. Nuestro resultado en este aspecto tampoco discorda con otras publicaciones, y posiblemente se fundamenta en que estos pacientes enfrentan el evento quirúrgico con una función pulmonar sub óptima, una fisiología pulmonar preoperatoria deteriorada y una mala respuesta del lecho vascular pulmonar a la hipoxia e hipoxemia, así como una tendencia a la hipersecreción bronquial

6.1.5 Diabetes Mellitus (DM)

La prevalencia en nuestra serie fue del 12%. Valor que ronda lo descrito en series similares en las que oscila entre el 7 y el 27.3%.^(33,84,128,141,142) Clásicamente se ha relacionado esta comorbilidad con el desarrollo de fístula broncopleural, empiema o complicaciones respiratorias durante el postoperatorio^(142,143), sin embargo en nuestra serie se observó en

relación a la DM una tendencia estadísticamente significativa únicamente para presentar como complicación sangrado postoperatorio con la respectiva necesidad de reintervención quirúrgica. Posiblemente esta tendencia obedece a una alteración en la calidad de la de los vasos sanguíneos a nivel torácico así como una neovascularización con deficientes mecanismos de homeostasis que esta ya descrita como parte de la historia natural de la Diabetes Mellitus. Aunque en el análisis de nuestra serie no se estableció como un factor de riesgo para mortalidad, hay algunos autores que si lo mencionan como factor.^(94,135)

6.1.6 Hipertensión Arterial (HTA)

En algunas series publicadas se ha establecido una prevalencia de entre el 2.5% y el 22%, estos valores engloban el observado en la nuestra (22%).^(34,85,142,144) Respecto a nuestro análisis se observó para este antecedente una asociación significativa con el infarto al miocardio durante el postoperatorio; mas no así al relacionarlo con factores como la mortalidad global o el tiempo libre de enfermedad. La etiología de esta asociación puede estar fundamentada en una cardiopatía hipertensiva que tras la resección se ve descompensada al tener el ventrículo izquierdo que enfrentar una mayor postcarga y mayor tasa metabólica resultando comprometida la función cardíaca si la permeabilidad coronaria no es la adecuada.

6.1 PARÁMETROS DE FUNCIÓN PULMONAR

6.2.1 FEV1 preIQ (%)

La media de la serie fue del 75.8%, no se observó en nuestro estudio asociación con la mortalidad global o con el periodo libre de enfermedad; ni con una evolución tórpida en el postoperatorio. Sin embargo está ya claramente establecido y ampliamente descrito el papel de factor de riesgo que representa un FEV1 sub óptimo en la evolución postoperatoria, como lo expresa Agostini et al⁽¹⁶⁾ y otros autores, para quienes fue factor de riesgo en sus series con un valor de $81 \pm 20\%$.^(33,89,128,130,135,142,147)

6.2.2 FEV1 preIQ (Lts)

La media en el grupo de estudio fue de 2.41 litros (r: 0.76-4.85), y se observó en el análisis univariante que el FEV1 en litros de nuestra serie se estableció como factor protector independiente para la mortalidad global así como y un menor tiempo libre de enfermedad, pero sin mantenerse esta relación en el análisis multivariante. No se objetivó asociación significativa entre el volumen del FEV1 y una evolución postoperatoria tórpida. Cabe mencionar que la literatura ya establece que un volumen inferior a dos litros representa un factor de riesgo para realizar la neumonectomía^(142,147), por lo que posiblemente al poseer la población en estudio un FEV1 con más de dos litros de media el análisis informara este resultado.

6.2.3 FVC preIQ (%)

La media de la serie fue de 77.8%, No se observó en el análisis relación con los eventos en estudio que determinan el periodo postoperatorio como tórpido, ni con la supervivencia global o el tiempo libre de enfermedad, lo cual coincide con los hallazgos descritos en algunas publicaciones^(111,142,148) aunque alguna hay quien describe una relación entre el FVC% <80% y las complicaciones respiratorias.⁽¹³⁹⁾

6.2.4 FVC preIQ (Lts)

La media de la serie fue de 3.25 lts. No se observó en el análisis relación con los eventos en estudio que determinan el periodo postoperatorio como tórpido, ni con la supervivencia global o el tiempo libre de enfermedad. Este resultado coincide con lo descrito por algún autor⁽¹⁴²⁾, sin embargo también existen también estudios previos, en los que se establece como factor de riesgo si el volumen es menor a 2.3Lts.⁽¹⁴⁹⁾

6.2.5 GGPPa

La media de perfusión de la gammagrafía fue de 32.6% con un rango entre 5 y 52.6% para el pulmón afecto. No se observó en el análisis relación con los eventos en estudio que determinan el periodo postoperatorio como tórpido, ni con la supervivencia global o el tiempo libre de enfermedad. Como se describe en la literatura desde hace ya más de 10 años, el objetivo de realizar esta exploración es el poder determinar con mayor seguridad el FEV1 postoperatorio, el cual deberá ser superior a 800ml o al 60% del predicho para

considerar la neumonectomía.^(149,150,151,152) No hemos encontrado literatura que exponga una relación entre los resultados de esta prueba y las complicaciones postoperatorias.

6.2.6 VO2Max Pre quirúrgico medido por Ergometría (ml/kg/min)

La media de la serie fue de 0.39ml/kg/min (r: 0.00-21.4); no se observó relación con la mortalidad global o el tiempo libre de enfermedad. En cuanto a la evolución postoperatoria, se destaca que en nuestra serie los valores bajos de consumo de oxígeno se relacionaron con la mortalidad en el periodo peroperatorio y posterior, hallazgo que esta concuerda con lo descrito por Loewen (2007) y otros, en sus estudios respecto a consumos bajos (<15ml/Kg/min).^(147,148) Este resultado tiene su origen en la afectación del funcionalismo pulmonar que ocurre posterior a un procedimiento como la neumonectomía, y en el que intervienen varios factores; en primer lugar los efectos de la anestesia general sobre el sistema nervioso central y el ciclo respiratorio, el dolor postquirúrgico, el síndrome pos toracotomía en el que se afecta la movilidad de la caja torácica y el diafragma, el desplazamiento mediastínico y los cambios hemodinámicos en la circulación pulmonar, todo esto, sumado ocasiona en conjunto que el VO2Max disminuya entre el 20% y el 28%⁽¹⁵²⁾, por lo que entre más límite sea el resultado en la exploración preoperatoria, menor margen fisiológico quedará para enfrentar los fenómenos durante el postoperatorio ligados a la intervención quirúrgica.

6.3 ASPECTOS RELACIONADOS A LA INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA

6.3.1 Lateralidad de la Neumonectomía

En nuestra serie la mayoría de las resecciones fueron derechas (58%). Se estableció tanto en el análisis univariante como en el multivariante una asociación como factor de menor riesgo entre la neumonectomía izquierda y la mortalidad global, resultado que concuerda con lo encontrado en algunas series publicadas.⁽¹²⁹⁾ En cuanto al tiempo libre de enfermedad se mantiene este hallazgo únicamente en el análisis univariante, más no en el multivariante.

Respecto a la evolución postoperatoria, mencionaré que la resección derecha se asoció a mayor tendencia de metástasis a distancia. Hasta la fecha no existen estudios que nos

oriente en el posible origen de esta relación estadística; sin embargo considero que al ser el pulmón derecho de mayor tamaño, con mayor afluencia y drenaje vascular, cabe la posibilidad de que una tumoración localizada cerca del hilio presente mayores posibilidades de diseminación hematológica, otra posibilidad de este resultado es el hecho de poseer en nuestra serie un mayor el porcentaje de resecciones derechas.

Referente al distres y la necesidad de ventilación mecánica, estas fueron prevalentes en la neumonectomía izquierda y es en esta en la que se observó una mayor mortalidad peroperatoria, resultado que difiere de lo comúnmente descrito en la mayoría de las series. Si revisamos la literatura, en algunas de las series más grandes publicadas hasta ahora, es precisamente la neumonectomía derecha la que se asoció con una disminución de la supervivencia global y un aumento de la mortalidad a 90 días, siendo este el único hallazgo similar a lo observado en nuestro estudio.^(33,106,107,129,153,154,155)

6.3.2 Resección con Pared

En nuestro estudio solamente en el 3.7% de los casos requirieron resección concomitante de pared, y se asoció esta condición tanto en el análisis univariante como en el multivariante como factor de riesgo para un menor tiempo libre de enfermedad, lo cual concuerda con lo publicado en el 2012 por Lee et al y otros^(141,156), sin embargo no mostro ser factor en nuestra serie para una menor supervivencia global ni una evolución postoperatoria tórpida, condición que también ha sido descrito en otros estudios.⁽¹⁵⁷⁾

6.3.3 Tipo de Sutura Bronquial

En el 79% de las cirugías el cierre bronquial se realizó con máquina de auto sutura. No se observó en el análisis relación con eventos fortuitos ni en la supervivencia global ni en el tiempo libre de enfermedad o en el periodo peroperatorio. Es notorio que en algunas de las series más grandes publicadas, el tipo de cierre bronquial predominante es el manual sin cobertura del muñón bronquial⁽¹⁰⁷⁾, lo cual no fue una conducta habitual en la nuestra y no se han reportado complicaciones derivadas de ello. Recientemente se publicó un estudio que compara de forma retrospectiva el cierre manual y el cierre con maquina de auto sutura, e impresiona una diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de fístula bronco pleural siendo sensiblemente menor los pacientes en los que se utilizo máquina de auto sutura.⁽¹⁵⁸⁾

6.3.4 Ampliación de Margen Bronquial

Se observó una conducta reglada de ampliación del margen bronquial en cerca del 80% de los casos; ya sea con el afán de disminuir el riesgo de fístula manteniendo un muñón bronquial corto o de evitar el riesgo de R1 a este nivel como describen algunas series^(159,160). Esta ampliación consistió en reseca en el muñón bronquial remanente un manguito, marcando el margen quirúrgico para estudio. En nuestro análisis para esta variable, no se objetivó relación con los eventos en estudio que determinan la evolución en el periodo postoperatorio, ni con la mortalidad global o el tiempo libre de enfermedad. Se describe en la literatura una prevalencia de R1 para el margen bronquial de entre el 4% y 5% (r: 1.2%–17%) en cualquier tipo de resección, esto se relaciona con un peor pronóstico en comparación con los pacientes en los que se logra la R0, así también se observa una mayor incidencia de fístula bronco pleural a mayor longitud del muñón bronquial residual.^(142,161) Al no ser la resección completa es de esperar la desestructuración del tejido del bronquio remanente y el fallo en la cicatrización, ocasionando la eventual fistulización del muñón. De igual forma el acúmulo de secreciones en el saco ciego de un muñón bronquial largo actuaría como foco séptico que ocasionaría el mismo efecto sobre la sutura bronquial.

6.4 ASPECTOS PROPIOS DEL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO

6.4.1 Quimioterapia (QT) Neoadyuvante

Un 51% de los pacientes en nuestra serie se sometió a este tratamiento. No se observó en el análisis una asociación significativa entre la neoadyuvancia y la supervivencia global o el tiempo libre de enfermedad ni con las variables de estudio referentes a complicaciones postoperatorias. Este resultado es similar al descrito en las series de Kalathiya et al (2014) y otros.^(106,129,162) Siguiendo en esa línea considero que aunque aún hoy es controvertido en muchos ámbitos de la cirugía torácica la indicación quirúrgica del estadio N2, pero está bien demostrado que este tipo de paciente se beneficia del tratamiento neoadyuvante acompañado de resección quirúrgica que garantice el R0.⁽⁹⁴⁾

6.4.2 QT Adyuvante

Prevalente en un 25% de los pacientes de nuestra serie. Se observó como un factor riesgo en el análisis univariante para un menor tiempo libre de enfermedad, sin embargo en los análisis multivariantes representó un factor de menor riesgo (protección) tanto para mortalidad global como para tiempo libre de enfermedad. Kalathiya et al (2014) y otros, mencionan para sus series resultados similares respecto a la quimioterapia adyuvante.^(129,153) En cuanto al periodo postoperatorio se observó una asociación con la no necesidad postoperatoria de ventilación mecánica, y una menor mortalidad peroperatoria. Considerando que ninguno de los pacientes que se sometió a este tratamiento requirió de soporte ventilatorio durante el ingreso, una posible explicación podría ser el que se tratase de pacientes en mejores condiciones clínica durante el peroperatorio; y ya que únicamente 3 de los 95 pacientes que se sometieron a este tipo de adyuvancia presentaban metástasis al momento del diagnóstico, asumimos que requirieron de la misma por presentar recidiva de forma ulterior. Otra asociación estadísticamente significativa es la que se estableció entre la QT adyuvante y el porcentaje de exitus durante el seguimiento, siendo la contribución de la población con QT adyuvante del 21.8% al total de fallecimientos; sin embargo para el total de pacientes con QT adyuvante la mortalidad durante el seguimiento es de más del 58%. Por lo tanto considero que no es posible el describir una ventaja o una desventaja respecto a la quimioterapia adyuvante en relación a la mortalidad para esta última asociación; ya que para la población con adyuvancia la mortalidad en el seguimiento es alta, y para la población fallecida en este periodo, el porcentaje de pacientes con QT adyuvante es muy baja.

6.4.3 Radioterapia (RT)

Presente en el 37% de los pacientes de nuestra serie, se distribuyó en un 4.7% para RT Neoadyuvante y un 32.3% para la RT Adyuvante. Se estableció en el análisis una relación significativa al comparar entre la radioterapia (indistintamente del régimen), la neoadyuvancia y la adyuvancia. Siendo la radioterapia indistinta y la adyuvante factores de riesgo tanto en el análisis univariante como en el multivariante para una menor supervivencia global. De igual forma este se observó este riesgo en el análisis univariante para menor tiempo libre de enfermedad, mas no así en el análisis multivariante. La neoadyuvancia también se relacionó con mortalidad pero no de forma significativa, resultado que concuerda con lo reportado por Refai y colaboradores (2010).⁽¹⁴⁶⁾ Cabe

mencionar que para nuestro estudio en ningún caso fue un factor relacionado al desarrollo de fístula broncopleurales; resultado que es similar al citado en la serie de Brunelli y Rocco publicada también en el 2010 y que contradice lo reportado por las series de Asamura y Naruque o la de Hubautt.^(146,163,164)

Al individualizar el análisis por tipo de régimen terapéutico, la radioterapia adyuvante mostró una menor supervivencia global y un menor tiempo libre de enfermedad así como una relación con la recidiva local y la metástasis a distancia; esto tiene sentido si se considera que suele justificar el tratamiento postquirúrgico en pacientes en los que se presenta recidiva o se detecta resección incompleta. La adyuvancia y la radioterapia indistinta también se relacionaron con la necesidad de ventilación mecánica en el postoperatorio y una mayor mortalidad peroperatoria pero consideramos esta relación se sustenta en casualidad estadística mas no en la clínica.

6.5 ASPECTOS PROPIOS DEL ESTADIO Y LA ESTIRPE TUMORAL

6.5.1 Estadío Tumoral (TNM)

Los estadios más frecuentes en nuestra serie fueron el IIIA (39.5%), seguido del IIB y IIA con 16.1% y 15.8%, con una mortalidad del 35.1%, 24.7% y 14.4% respectivamente; distribución que engloba los estadios mayormente involucrados en la neumonectomía por cáncer y se aproxima a la mortalidad descrita, según la literatura actual.^(34,129,153) Hay autores que definen el estadio tumoral como un claro factor pronóstico de supervivencia a 5 años.⁽¹⁶⁵⁾ En nuestra serie se observó que los estadios IIB, IIIA, IIIB, y IV se establecían como factores de riesgo tanto en el análisis univariante como en el multivariante para una menor supervivencia global y un menor tiempo libre de enfermedad en relación a estadios menos avanzados. Este hallazgo concuerda con lo descrito por otras series.⁽¹³⁷⁾ En relación al postoperatorio se relacionó a los estadios avanzados con la arritmia y la mortalidad peroperatoria; así como con la re intervención por sangrado. Considerando que un estadio avanzado requerirá de una resección más amplia (por ejemplo tejidos de pared torácica) con la respectiva morbilidad añadida, es esperable la mayor tendencia al sangrado por la extensión del área cruenta, o la arritmia por ejemplo al realizarse la resección de forma intrapericárdica.

6.5.2 Tamaño Tumoral En Centímetros (pT)

La mayoría de los pacientes de nuestra serie estaban afectados de tumores T2 (55.3%) y T3 (23.9%). La media en las tumoraciones de la serie fue de 4.5cm. En nuestro análisis el tamaño tumoral se relacionó con una menor supervivencia global y un menor tiempo libre de enfermedad, sin llegar a ser un factor de riesgo en los análisis univariante y multivariante. De igual manera se asoció a neumonía, infarto y re intervención por sangrado en el postoperatorio. Los resultados del análisis en relación a las complicaciones postoperatorias reportadas podrían fundamentarse en que un tumor de mayor tamaño requerirá una resección mayor con el riesgo de sangrado postoperatorio y re intervención ya mencionado previamente, situación que sometería al paciente al riesgo de anemización, a una nueva instrumentación de la vía aérea y soporte ventilatorio transoperatorio y/o de forma prolongada; con el riesgo de infección que esto conlleva.

El tamaño tumoral T3 y T4 se ha demostrado en la literatura como factor pronóstico para la supervivencia a 5 años, hallazgo que coincide con lo observado en nuestra serie y que suponemos que se fundamenta en la mayor capacidad de metastatizar que posee un tumor de mayor estadio.^(34,165,166) Pricopi et al, lo relaciona aún con una disminución de la supervivencia a 90 días, si se asocia a terapia de inducción.⁽¹⁰⁷⁾

6.5.3 Medida Por Ejes

Existe algún estudio quirúrgico en la literatura actual que describe la relevancia de la cuantificación volumétrica (varios ejes de medida) pero únicamente en mesotelioma, asociándose tumoraciones de gran volumen con factores de mal pronóstico como invasión ganglionar mediastínica o resección incompleta.⁽¹⁶⁷⁾ Cabe mencionar que en nuestra serie se objetivó como factor de riesgo (regresión de Cox) para una mayor mortalidad global y un menor tiempo libre de enfermedad la medición de una tumoración en dos ejes, con medida resultante superior a 3 cm de media. A pesar de no existir otras referencias en la literatura para este tipo de análisis en series similares, considero que apoya al concepto de que existe una diferencia estadísticamente significativa entre la evolución y pronóstico de una neoplasia e estadio inicial (T1) y el resto.

Ya que la clasificación actual establece el estadio tomando en cuenta únicamente el eje de medida mayor en la tumoración, hay que considerar que toda tumoración posee medidas en otras dimensiones o ejes, por lo cual es probable que tenga más sentido utilizar valores volumétricos para establecer el valor del estadio T.

Por otro lado, mencionaré que no se observó asociación en cuanto a la medida tumoral en cualquiera de sus ejes y la evolución peroperatoria.

6.5.4 Afectación Ganglionar (pN)

Los estadios ganglionares más frecuentemente reportados en la anatomía patológica de nuestra serie fueron el N0 y el N2 con más del 50% de la serie. Se ha relacionado de forma significativa según la prueba de log-Rank, al estadio ganglionar reportado en la AP con una mayor mortalidad global y un menor tiempo libre de enfermedad, mas no como factor de riesgo en el análisis univariante o el multivariante. Respecto al periodo postoperatorio se asoció con la re intervención por sangrado, la metástasis a distancia y a la mortalidad peroperatoria. Actualmente la literatura ya describe y establece que el pronóstico de un enfermo no es el mismo si se involucra en la afectación mediastínica la estación N2, comparado con uno que es N0, ni este con un N1. También es esperable que entre mayor sea la disección y la exéresis de tejido ganglionar en el mediastino, mayor sea el riesgo de sangrado y por ende mayor mortalidad peroperatoria, en cuanto a la relación con la metástasis a distancia, podemos prever que a mayor compromiso ganglionar a nivel mediastínico mayor probabilidad de enfermedad diseminada, así también podríamos considerar a la manipulación quirúrgica en la linfadenectomía como una vía para la liberación celular extra capsular.

6.5.5 Metástasis a Distancia (pM)

La prevalencia de metástasis descrita en el informa definitivo de anatomía patológica en nuestra serie fue del 3.2%. No se asoció como factor de riesgo para mortalidad global o menor tiempo libre de enfermedad ni con complicaciones en el postoperatorio.

En nuestro centro, el tiempo de espera para el resultado definitivo de la anatomía patológica posterior a la resección es de aproximadamente 10 días, por lo que las metástasis informadas son aquellas objetivadas en las exploraciones de extensión, que en todo caso fueron T1 (generalmente suprarrenal y alguna cerebral). Considero que la falta de asociación con la mortalidad global o el tiempo libre de enfermedad podría deberse a que estas lesiones son ya conocidas al momento de la resección, y que la prevalencia de esta condición en la serie es baja.

6.5.6 Adenopatías Positivas (GG+)

Para la cantidad de las adenopatías positivas reportadas independientemente de su nomenclatura anatómica, la media en la serie fue de 2.3. En nuestro análisis se observó como factor de riesgo en el análisis univariante para una menor supervivencia global y un menor tiempo libre de enfermedad. Por otro lado se relacionó con la presencia de arritmia en el postoperatorio y de recidiva en forma de metástasis a distancia, así como de exitus en el seguimiento. Se ha demostrado que la afectación de múltiples estaciones es un factor pronóstico para la supervivencia a 5 años.^(34,165) Y cuanto mayor sea la carga tumoral en la linfadenectomía mayor será el estadio tumoral y mayor la mortalidad.

6.5.7 Adenopatías N1 resecaados/N1 positivos

La media de ganglios N1 positivos en la serie fue de 1.1 y la media de adenopatías resecaadas para esta estación fue de 4.7. No se asoció el número de ganglios resecaados con la supervivencia global o el tiempo libre de enfermedad, no siendo así con el exitus en el seguimiento y la mortalidad peroperatoria. Se observó una media de adenopatías resecaadas superior en los pacientes que fallecieron en el periodo peroperatorio, y menor para los fallecidos durante el seguimiento. En el análisis univariante se estableció el compromiso de la estación N1 como factor de riesgo para una mayor mortalidad global y un menor tiempo libre de enfermedad, el lo cual se describe en otras series.^(34,135) La afectación mediastínica a nivel N1 significará siempre un estadio localmente más avanzado que la no afectación N0, por lo cual tiene sentido que se relacione con mayor mortalidad global y menor tiempo libre de enfermedad si se compara con los pacientes sin compromiso a este nivel.

6.5.8 Adenopatías N2 resecaados / N2 positivos

Para nuestra serie, la media de adenopatías resecaadas para esta estación fue de 11.5 y la de ganglios N2 positivos fue 1.3. No se observó asociación con la mortalidad global, el tiempo libre de enfermedad ni la evolución postoperatoria en relación al volumen de los ganglios N2 resecaados, pero sí para la cantidad de ganglios N2 positivos como factor de riesgo tanto en el análisis univariante como en el multivariante. Finalmente se relacionó en el postoperatorio con la presencia de arritmia y la mortalidad durante este periodo; de igual forma con una mayor tasa de exitus y de metástasis a distancia durante el seguimiento.

Es de conocimiento en todos los equipos de cirugía oncológica pulmonar que el pronóstico de un paciente con afectación N2 es menos favorable que en los pacientes sin afectación a este nivel; eso concuerda con la asociación a una menor supervivencia global y menor tiempo libre de enfermedad y esta descrito en la literatura^(141,157), podemos mencionar que en muchas series se ha asociado a una mayor mortalidad a 90 días.^(34,94,107)

6.5.9 Estirpe Tumoral (AP)

En nuestra serie el carcinoma escamoso fue el más común (56.6%), seguido del Adenocarcinoma (27.9%) concordando con lo reportado en alguna de las series más amplias publicadas.^(10,34,107,144,146) No se observó asociación con la supervivencia ni con el tiempo libre de enfermedad. Respecto a la evolución postoperatoria se asoció únicamente con la recidiva local siendo esta más frecuente en el carcinoma escamoso lo cual es descrito también en la serie de Warwick (2013).⁽¹³⁵⁾

6.5.10 Afección de Márgenes

La prevalencia en nuestra serie fue del 15%, la literatura describe entre el 1.2% y el 17%.^(161,162) Al realizar los análisis univariante y multivariante se relacionó como factor de riesgo para un menor tiempo libre de enfermedad tanto, pero no para una menor supervivencia global. Respecto a la evolución posterior, se asocio de forma predecible a una mayor tasa de recidiva local, (en realidad no es una recidiva, es una resección microscópicamente incompleta).

Nuestros resultados en este aspecto concuerdan con lo descrito en las series sobre el pronóstico e historia natural de los pacientes con R1 por afectación del margen⁽¹⁶¹⁾, ya que en la literatura se describe de forma amplia y clara la relación entre la micro invasión tumoral del margen y la fístula broncopleurales de aparición tardía como primer signo de recidiva.^(168,169)

6.6 COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS

La tasa de morbilidad de la serie fue del 24.2%, siendo las complicaciones más comunes las de índole cardiorrespiratorio.

6.6.1 Neumonía

En nuestra serie la neumonía estuvo presente como complicación en el 4.45% de los pacientes, este porcentaje es similar al reflejado en las series.^(107,128,130,139,162,170) No se asoció como factor de riesgo para una menor supervivencia global o menor tiempo libre de enfermedad. Respecto a la evolución postoperatoria, en nuestra serie se observó una relación de forma estadísticamente significativa con la mayoría de los casos de distres y de ventilación mecánica. La asociación entre las variables mencionadas, coincide con las descritas en la mayoría de las series que han enfocado su estudio a las complicaciones post resección pulmonar y que determinan la relevancia de las complicaciones respiratorias en la mortalidad y morbilidad.^(130,139,154,170)

6.6.2 Distres

Estuvo presente como complicación postoperatoria en el 3.16% de los casos de nuestra serie, siendo un porcentaje similar al mencionado en la literatura y el mismo descrito en una de las más grandes publicadas sobre neumonectomía (Shapiro et al, 2010).^(106,130,170) Se estableció en nuestro estudio como un factor de riesgo tanto en el análisis univariante como en el multivariante, para menor supervivencia global y menor tiempo libre de enfermedad. Respecto al análisis en función de la evolución postoperatoria, se observó una relación estadísticamente significativa con la arritmia, reintervención por sangrado, necesidad de ventilación mecánica, neumonía y con la mortalidad peroperatoria. Estos resultados también son similares a los descritos en la literatura.⁽¹¹¹⁾

Es esperable que el distres se presente en relación a agresiones como la ventilación mecánica o una reintervención. Y dado los cambios que suceden en el intersticio y en la fisiología pulmonar durante el mismo, es razonable el plantear la posibilidad de neumonía; máxime si se encuentra el paciente bajo soporte ventilatorio invasivo. Todos estos factores elevarían la mortalidad peroperatoria.

6.6.5 Re Intervención Por Sangrado

Se observó en el 7.1% de los pacientes de nuestra serie y se estableció como un factor de riesgo independiente para una mayor tasa de mortalidad, y un menor tiempo libre de enfermedad. En algunas series la incidencia de esta complicación oscila entre el 1.4% y el 9.9%.^(108,130,142,146,162) Respecto a la evolución postoperatoria se relacionó de forma

significativa con la necesidad de ventilación mecánica, mayor tiempo bajo soporte ventilatorio, presencia de arritmia y con el 33% de los casos de distres, así como a una mortalidad peroperatoria mayor. De igual forma se asoció a un 18% de los pacientes que presentaron recidiva en forma de metástasis a distancia durante el seguimiento.

La relación entre esta complicación y las mencionadas en el postoperatorio son esperables en cualquier paciente que requiere una reintervención de forma urgente por hipovolemia secundaria a sangrado postquirúrgico, sin embargo la relación con la recidiva oncológica podría estar vinculada a la administración peroperatoria de hemoderivados; ya que la administración de los glóbulos rojos, plaquetas y concentrados de plasma fresco congelado se ha asociado con efectos adversos no deseados que incluyen fiebre, reacciones hemolíticas e inmunomodulación relacionada con la transfusión (TRIM). La TRIM es un fenómeno inmunológico multifactorial en el receptor mediado por los leucocitos del donante, micropartículas tales como ectosomas, y factores de crecimiento y estos han sido implicados con algunos de los mecanismos de inmunosupresión.

Como algunas de estas moléculas son secretadas en una forma dependiente del tiempo, periodo de almacenamiento de sangre puede jugar un importante en la TRIM. Es importante destacar que la inmunosupresión asociada a las transfusiones perioperatorias se han relacionado como uno de los mecanismos por los cuales existe una tasa de recurrencia de cáncer colorectal, pulmonar y hepatobiliar, aunque la evidencia es limitada. Hecho descrito previamente por diversos autores.^(171,172)

6.6.6 Necesidad De Ventilación Mecánica (VM) Postoperatoria y Duración bajo VM

Todos los pacientes fueron extubados exitosamente intra quirófano posterior a la neumonectomía. El 5.8% de los pacientes de nuestra serie requirió VM postoperatoria (reintubación) ya sea por distres, infección respiratoria (neumonía) o por necesidad de reintervención quirúrgica. Dependiendo de cada diseño de estudio, podemos observar que las descripciones y porcentajes a este respecto son variables. Por lo cual al comparar la incidencia de esta complicación con la descrita en algunos estudios de corte similar se observa una variabilidad de resultados, como ejemplo citaré a Saperó et al (2010), quien describe entre un 2.1% y un 5.6% para la necesidad de re intubación⁽¹³⁰⁾; otras series presentan incidencias más bajas (1.4%-1.7%) para la necesidad de re intubación y ventilación postoperatoria.^(128,142) Por otro lado hay autores que no describen la necesidad de re intubación pero si la de prolongar la intubación desde quirófano, llegando a ser para su serie hasta el 60.3% de los casos.⁽¹⁴²⁾

En nuestro estudio se estableció la VM como factor de riesgo para una menor supervivencia global y un menor tiempo libre de enfermedad en el análisis univariante, sin embargo este factor de riesgo permaneció independiente solamente para la mortalidad global en el análisis multivariante. Resultado que concuerda con lo descrito por otros autores.^(144,160)

Respecto al periodo postoperatorio se asoció de forma significativa con la arritmia, la re intervención por sangrado, mayor tiempo bajo soporte ventilatorio, mayor tasa de neumonía y distres, y una mortalidad peroperatoria superior. Finalmente se relacionó durante el seguimiento con la recidiva en forma de metástasis a distancia. Estos resultados son secundados por otros autores quienes describen ampliamente la relación entre el fallo ventilatorio que indica la VM y las complicaciones relacionadas con el soporte ventilatorio en el postoperatorio.^(36,128,160,173)

Respecto a la duración bajo soporte ventilatorio invasivo, la media de días de VM en nuestra serie fue de 0.6 (864 minutos de media), hallazgo que es similar a lo descrito en algunas publicaciones⁽¹⁴²⁾ y se asocio como factor de riesgo independiente para una menor supervivencia global y un menor tiempo libre de enfermedad. Respecto a la evolución postoperatoria, se asoció a una estancia más prolongada bajo soporte ventilatorio para los pacientes que presentaron como complicación neumonía, distres, arritmia y re intervención por sangrado y se observó una clara tendencia a la mortalidad en el periodo peroperatorio en relación a la duración bajo ventilación mecánica, hallazgo que esta bien descrito en la literatura.^(33,128,160,173) De igual manera se relacionó con la recidiva en forma de metástasis a distancia sin embargo consideramos que esta asociación sería casual y no causal.

6.6.7 Fístula Bronco Pleural (temprana/tardía)

Se ha descrito que la tasa de fistula bronco pleural global post neumonectomía oscila entre el 2.8% y el 6.9%.^(107,108) Se observó en nuestra serie un claro predominio de esta entidad en las resecciones derechas con 19% vs 7% en los pacientes intervenidos de neumonectomía izquierda, lo cual coincide con lo reflejado en la revisión clásica de Mansour et al (2007)⁽¹⁰⁶⁾ y es contrario a lo descrito por Pricopi y colaboradores (2015)⁽¹⁰⁷⁾. Se objetivó de forma temprana en 9.7% de los pacientes de nuestra serie y de forma tardía en el 4.5%. Como ya se mencionó previamente, la recidiva local se explica en nuestra serie como etiología para la fistula pleural tardía; sin embargo en la fistula temprana considero que influyen factores concomitantes observados en los pacientes que presentaron esta complicación, como los

son la necesidad de reintervención por neumotórax, o de ventilación mecánica, la neumonía, y la quimioterapia y radioterapia neoadyuvante, sin embargo es posible que la asociación no sea estadísticamente significativa por el porcentaje de prevalencia en la serie de la fístula broncopleural temprana.

Sin embargo, este porcentaje de fístula temprana es mucho mayor que el descrito en series amplias como la de Shapiro et al⁽¹³⁰⁾, quienes para un volumen de 1265 pacientes solo tuvieron una prevalencia del 0.8%, no siendo encontrada en su serie asociación con la lateralidad de la resección o la utilización previa de quimio o radioterapia; por otro lado la de Algar (2003) reporta un 5.4% para presentación temprana y un 0.8% de forma tardía⁽¹⁴²⁾, si siendo estos hallazgos similares a los reportados por otras series.^(130,158) En nuestro estudio no se relacionó esta complicación con la mortalidad global, ni con el tiempo libre de enfermedad. Por otro lado, si nos enfocamos en la evolución postoperatoria se observó una asociación significativa con la recidiva local en relación a la fístula broncopleural de presentación tardía, hallazgo que apoya lo expuesto por Wind (2007)⁽¹⁶¹⁾ respecto a la afectación microscópica residual en el muñón bronquial. Contrario a lo reportado por Dancewicz (2005) y Zhang (2012)^(108,174), no se observó relación con la técnica utilizada para el cierre del muñón bronquial, ni con parámetros como el FEV1 postoperatorio o la necesidad de ventilación mecánica como lo describen Algas y colaboradores, así como otros.^(158,160) Es muy probable que la ausencia de asociación estadísticamente significativa respecto a esta complicación tardía y los factores previamente mencionados, sea la baja prevalencia de los mismos en relación a la fístula tardía.

6.6.8 Clínica asociada a Fístula

En nuestra estudio 43 pacientes (11.3%) de la serie presentaron clínica sugestiva de fístula broncopleural, lo cual representa casi el 80% de los pacientes con confirmación de esta complicación. Sin embargo no se observó relación significativa entre la clínica de fístula broncopleural y la mortalidad global, ni con el tiempo libre de enfermedad o con complicaciones en el periodo postoperatorio ni posterior a este.

6.6.9 Recidiva

La incidencia de recidiva local en la serie fue del 21%, y la metástasis a distancia del 42.6%. En nuestra serie la recidiva local se relacionó con la fístula broncopleural tardía, la utilización de radioterapia adyuvante y con la estirpe tumoral más frecuente siendo esta el

carcinoma escamoso. Esta sucesión de asociaciones significativas describen escenarios en los que la recidiva tumoral podría estar implícita, ya que no hay necesidad de adyuvancia de no ser por resección incompleta o recidiva tumoral, por otro lado, la fistula bronquial tardía podría obedecer a recidiva sobre el área quirúrgica.

Por otro lado la metástasis a distancia se relacionó en mayor grado con los pacientes sometidos a neumonectomía derecha y radioterapia adyuvante, de igual manera en los pacientes con estadio oncológico avanzado, y con los que presentaron de forma indistinta adenopatías positivas en el informe de la anatomía patológica o finalmente con los casos en los que el N2 fue confirmado de forma postoperatoria. Para las asociaciones anteriores tanto la afectación mediastínica descrita como el estadio oncológico encajan perfectamente en la evolución hacia la metástasis a distancia.

De igual forma se objetivó una diferencia estadísticamente significativa respecto a ciertas complicaciones postoperatorias en relación a la metástasis distancia. Esta fue superior en los pacientes que no requirieron de ventilación mecánica o en los que presentaron una menor estancia bajo soporte ventilatorio así como los que no requirieron re intervención en el postoperatorio, y aquellos que no cursaron con distres. Como explicación a las asociaciones estadísticas previamente citadas podemos inferir que del total de pacientes, el porcentaje que representan quienes presentaron este tipo de complicaciones es muy inferior, por otro lado al hablar de recidiva el paciente tiene que evolucionar sobre la línea de tiempo, por lo que asumimos que entre mejor sea el estado clínico y la evolución peroperatoria más posibilidades tendrá de asumir la probabilidad de recidiva en forma de metástasis y por ende en caso contrario menor su posibilidad de recidivar ya que la mortalidad antes del suceso sería más probable.

La metástasis bilateral en el tórax (recidiva en el lado intervenido y metástasis contralateral) se asoció con aquellos paciente con índice de masa corporal menor de 25 de media, lo cual podría estar relacionado con mayor afectación general por la enfermedad.

6.6.10 Muerte

La mortalidad peroperatoria (30 días) de nuestra serie fue de 19 (5%) pacientes, la cual es menor que la reportada en grandes series donde oscila entre el 5.6% y el 12%.^(33,107,128,130,146,154)

La mortalidad peroperatoria fue mayor en los pacientes que presentaron como antecedente tabaquismo, edad mayor de 60 años, un menor consumo de oxígeno en la ergometría y los sometidos a neumonectomía izquierda, o aquellos que requirieron ventilación mecánica durante el ingreso o mayor duración de la misma. De igual manera se relacionó de forma estadísticamente significativa con el compromiso ganglionar N2, la cantidad de ganglios de la estación N1 resecados, el estadio oncológico o con los pacientes que cursaron durante el ingreso con arritmia, destres, re intervención por sangrado o que recibieron radioterapia y quimioterapia adyuvante de forma ulterior. Hay autores que relacionan la mortalidad peroperatoria en el análisis de sus series, con complicaciones de índole cardiopulmonar, ya que son las de más prevalentes y de mayor gravedad en el postoperatorio de neumonectomía.⁽¹⁵⁴⁾

La mortalidad posterior a los 30 días fue de 235 pacientes (62%), el cual al compararlo con otras series es superior se mantiene dentro de valores esperados.^(8,107)

Se observó también en nuestra serie un mayor índice de fallecimientos más allá del periodo peroperatorio, relacionado con factores como el antecedente de tabaquismo, la edad mayor de 60 años, la neumonectomía derecha y la radioterapia neoadyuvante y adyuvante. Así también asociada con el tamaño tumoral, el compromiso ganglionar indistinto ya sea en las estaciones ganglionares N1 o N2, y finalmente con el estadio oncológico. Resultados que concuerdan con lo descrito en la literatura.^(108,128,137,154)

Para nuestra serie, el análisis univariante para recidiva con la muerte no asociada a ésta como riesgo competitivo, tiene como finalidad analizar en el desarrollo de la historia natural de la enfermedad oncológica; aquellas variables asociadas a recidiva; considerando al factor muerte como un suceso que al presentarse anula esta posibilidad. Por lo que el resultado positivo de la prueba establece para las variables asociadas con significancia estadística, una muy relevante relación con el riesgo de recidiva.⁽¹⁷⁵⁾

En esta prueba, se observó una relación como factor de riesgo para la recidiva a las variables como la resección concomitante de pared torácica, el tamaño tumoral (concretamente tumores T2 o estadios superiores) y la afectación mediastínica tanto N1 como N2; de igual forma con el estadio tumoral y la afectación de márgenes quirúrgicos. Y

como factor de menor riesgo (protección) en los pacientes que presentaron la necesidad de re intervención por hemotórax durante el postoperatorio o la de ventilación mecánica.

Podríamos pues asumir que situaciones como la resección de pared concomitante a la neumonectomía, así como los estadios tumorales avanzados ya sea por tamaño tumoral superior al T1, con afectación N1 o N2; traducen una enfermedad con mayor avance locoregional y por lo tanto una probabilidad mayor de recidiva, la cual en esta prueba se ve fortalecida al considerar y retirar del análisis el riesgo de muerte.

Donde no queda muy claro es el ¿Por qué? o el ¿Cómo? en el análisis de recidiva considerando la muerte como riesgo competitivo, condiciones como la re intervención por sangrado postoperatorio o la necesidad de ventilación mecánica juegan un papel de “protección” o menor riesgo para recidivar. Posiblemente se deba a que serían pacientes con una situación clínica más deteriorada en el postoperatorio inmediato, lo cual conlleva mayor mortalidad en el ingreso y por consiguiente menor probabilidad de recidiva en la línea de tiempo, puesto que habría una probabilidad superior para el suceso alternativo “muerte”.

Finalmente, observamos que el panorama durante el periodo peroperatorio y posterior a este, en el contexto de la neumonectomía por cáncer pulmonar se relaciona con diversos factores, como los propios del paciente (edad, sexo, antecedentes médicos, funcionalismo pulmonar), los intraoperatorios (complejidad de la resección), los oncológicos (tratamiento neoadyuvante, adyuvante y tipo de terapia, estadificación y estirpe tumoral) y aquellos potencialmente presentes durante el ingreso hospitalarios tras la intervención quirúrgica; como las complicaciones inherentes a este tipo de casos (neumonía, distres, necesidad de ventilación mecánica, distres, IAM, reintervención por sagrado). Todos estos factores mencionados presentaron una relación significativa y definida con el pronóstico y la evolución del paciente. Sin embargo, asumimos los resultados descritos con la discreción que un estudio como el aquí expuesto merece ya que sería deseable uno más depurado, posiblemente de tipo prospectivo, con mayor número de pacientes y de ser posible multicéntrico.

Como conclusión final se puede extraer que estos factores preoperatorios propios del paciente y transoperatorios de diversa índole que parecen tener impacto en el paciente durante el periodo peroperatorio y posterior a este; en la supervivencia y el tiempo libre de

enfermedad; concuerdan con los observado, descritos y comentado en la literatura actual y deben ser considerados por el equipo quirúrgico.

7. CONCLUSIONES

Del análisis de nuestro estudio se pueden extraer las siguientes conclusiones:

1. En nuestra serie de 380 pacientes la edad media fue 60.7 años, el mayor porcentaje de pacientes eran hombres (87.4%), el tabaquismo estuvo presente en 58.9%, y la mayoría de resecciones fueron derechas (58.2%), la tasa de complicaciones durante el postoperatorio fue 49.02%, siendo las principales la arritmia (13.7%), la reintervención por sangrado postoperatorio (7.1%), la necesidad de ventilación mecánica (5.8%) y la neumonía (4.47%). El periodo libre de enfermedad fue de 1.6 años de media; el 20.7% de la serie presentó recidiva en forma local y como metástasis a distancia el 42.6%. La mortalidad peroperatoria fue 5%, siendo la observada en el seguimiento de 65%, para una mortalidad global: 67.6%. Estos resultados se asemejan a la descrita en la mayoría de las series.
2. Las variables que en nuestra serie se relacionaron con la mortalidad peroperatoria fueron: El tabaquismo, la edad >60 años, el consumo en la ergometría menor a 11ml/kg/min, la neumonectomía izquierda, la necesidad prolongada de VM durante el ingreso, la afectación ganglionar mediastínica, el estadio oncológico avanzado, la necesidad de reintervención quirúrgica durante el ingreso por sangrado postoperatorio y finalmente objetivándose como factor de menor riesgo (protección) a la radioterapia.

Aquellas variables en nuestro análisis, que se muestran como factores de riesgo para una menor supervivencia global, además de las mencionadas anteriormente para mortalidad peroperatorio son: La determinación cuantitativa de la afectación

ganglionar, el estadio oncológico superior al IB (TNM 2009), y los sometidos a radioterapia adyuvante.

Por otro lado, en nuestra serie las variables que aumentan la supervivencia global son: El valor de FEV1 óptimo y la radioterapia neoadyuvante.

3. Los factores o variables que han influido significativamente en la presentación de complicaciones durante el periodo peroperatorio (30 días) han sido: Edad avanzada >60 años, antecedentes previos de tabaquismo, DM e HTA, así también aquellos con un VO2Max sub óptimo, y los que presentan estadios oncológicos más avanzados ya sea por tumores de mayor tamaño, o compromiso mediastínico y aquellos pacientes sometidos a radioterapia, indistintamente del régimen.
4. Las variables relacionadas con un menor tiempo libre de enfermedad son: Un IMC menor a 25KG/m², la resección derecha, la resección ampliada a pared, los estadios oncológicos avanzados por tamaño tumoral o por compromiso mediastínico, la afección del margen quirúrgico, la radioterapia indistintamente del régimen administrado y el desarrollo durante el ingreso de complicaciones (distres, IAM, Reintervención por sangrado).

Por otro lado, aquellas variables de nuestra serie que aumentan el tiempo libre de enfermedad son: la Radioterapia neoadyuvante y la Quimioterapia adyuvante.

Finalmente, aquellas variables en nuestro análisis, que se asumen como factores de riesgo aumentado para un menor tiempo libre de enfermedad considerando el riesgo competitivo de la muerte son: La neumonectomía ampliada por resección de pared, los tumores superiores a T1, los tumores con compromiso mediastínico, el estadio oncológico superior a IB y la radioterapia adyuvante. Aquellos factores reductores del riesgo de recidiva bajo la condición previamente descrita son: La reintervención en el ingreso por sangrado, la necesidad de ventilación mecánica y finalmente la quimioterapia adyuvante.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Sánchez de Cos Escuín J, et al. Tumor markers and lung cancer. What's new?. Arch Bronconeumol. 2004 Dec;40 (6 Suppl):35-40.
2. López-Abente, et al. Cancer surveillance in Spain: regional inequalities and peculiarities of temporal trends. Bull Cancer. 2013 May;100(5):E11-4.
3. Sculier J-P, et al. Updates in Oncology. Eur Respir Rev.2014;23:69-78.
4. Nelson HH, et al. Implications and prognostic value of K-ras mutation for early-stage lung cancer in women. J Natl Cancer Inst.1999 Dec 1;91(23):2032-8.
5. Rosell R, et al. The biology of non-small cell lung cancer: identifying new targets for rational therapy. Lung Cancer.2004 Nov;46(2):135-48.
6. Raaschou-Nielsen O., Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: prospective analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE). Lancet Oncol.2013 Aug;14(9):813-22
7. Bosetti C, et al. Cancer Mortality in Europe, 2005-2009, and an overview of trends since 1980. Ann Oncol. 2013;24:1657-2671.
8. Bernal M, et al. Proyecciones del Cáncer de Pulmón en Aragón (España). SEMERGEN. 2013; 39(4):191-196.
9. Remon J, et al. Lung Cancer in women: an overview with special focus on Spanish women. Clin Transl Oncol. 2014 Jun;16(6):517-28.

10. Aggarwal C, et al. Multidisciplinary therapy of stage IIIA non-small-cell lung cancer: long-term outcome of chemoradiation with or without surgery. *Cancer Control*.2014 Jan;21(1):57-62.
11. Weder W, Inci I. Carinal resection and sleeve pneumonectomy. *Thorac Surg Clin*.2014 Feb;24(1):77-83.
12. Ferlay J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*.2013 Apr;49(6):1374-403.
13. Curado MP, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay J, Heanue M, et al. Cancer incidence in five continents, IX. Lyon: IARC Scientific Publication No. 160; 2007. 18.
14. Agostini P, Cieslik H, Rathinam S, Bishay E, KalkatMS, Rajesh PB, et al. Postoperative pulmonary complications following thoracic surgery: are there any modifiable risk factors? *Thorax*. 2010;65(9):815–818.
15. Sánchez MJ, et al. Cancer incidence and mortality in Spain: estimates and projections for the period 1981-2012. *Ann Oncol*.2010 May;21(3 Suppl):iii30-36.
16. Bray FI, et al. Lung cancer mortality trends in 36 European countries: secular trends and birth cohort patterns by sex and region 1970-2007. *Int J Cancer*.2010 Mar 15;126(6):1454-66.
17. Doll R, et al. Mortality from cancer in relation to smoking: 50 years observations on British doctors. *Br J Cancer*.2005 Feb 14;92(3):426-9.
18. Ocaña-Riola R, et al. Age-period-cohort effect on lung cancer mortality in southern Spain. *Eur J Cancer Prev*.2013 Nov;22(6):549-57.
19. Sardenberg RA, et al. The lung adenocarcinoma guidelines: what to be considered by surgeons. *J Thorac Dis*.2014 Oct;6(5Suppl):S561-7.

20. Travis WD, Brambilla E, Riely GJ. New pathologic classification of lung cancer: relevance for clinical practice and clinical trials. *J Clin Oncol.*2013 Mar 10;31(8):992-1001.
21. MacAulay C, et al. Serial analysis of gene expression profiles of developmental stages in non-small cell lung carcinoma. *Chest.*2004 May;125(5 Suppl):97S.
22. Gazdar AF, et al. Molecular targets for cancer therapy and prevention. *Chest.*2004 May;125(5 Suppl):97S-101S.
23. Revannasiddaiah S, Thakur P, Bhardwaj B, Susheela SP, Madabhavi I. Pulmonary adenocarcinoma: implications of the recent advances in molecular biology, treatment and the IASLC/ATS/ERS classification. *J Thorac Dis.*2014 Oct;6(5Suppl):S502-25.
24. Nakamura H, et al. Clinical impact of the new IASLC/ATS/ERS lung adenocarcinoma classification for chest surgeons. *Surg Today.*2014 Nov 23.
25. Sardenberg RA, et al. The lung adenocarcinoma guidelines: what to be considered by surgeons. *J Thorac Dis.*2014 Oct;6(Suppl 5):S561-7.
26. Broncano J, Lozano D, Seijo L, Tamura A. Hiperplasia adenomatosa atípica pulmonar. A propósito de un caso. *Rev Med Univ Navarra.* 2008;52(Nº3):20-23.
27. Sánchez de Cos J, et al. SEPAR guidelines for lung cancer staging. *Arch Bronconeumol.* 2011 Sep;47(9):454-65.
28. Fang W, et al. The IASLC/ATS/ERS classification of lung adenocarcinoma-a surgical point of view. *J Thorac Dis.*2014 Oct;6(Suppl 5):S552-60.
29. Bremnes RM, et al. Circulating tumour-derived DNA and RNA markers in blood: a tool for early detection, diagnostics, and follow-up?. *Lung Cancer.*2005 Jul;49(1):1-12.

30. Brandao GD, et al. The role of molecular pathology in non-small-cell lung carcinoma-now and in the future. *Curr Oncol*.2012 Jun;19(Suppl 1):S24-32.
31. Rosell R, et al. K-ras genotypes and prognosis in non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*.1995;6 Suppl 3:S15-20.
32. Seidel D, Zander T, Heukamp LC, et al. A genomics-based classification of human lung tumors. *Sci Transl Med*. 2013;5: 209ra153.
33. Powell ES, et al. UK pneumonectomy outcome study (UKPOS): a prospective observational study of pneumonectomy outcome. *J Cardiothorac Surg*.2009 Jul 30;4:41.
34. Riquet M, et al. A review of 250 ten-year survivors after pneumonectomy for non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*.2014 May;45(5):876-81.
35. Laing G M, et al. Histological diagnosis: recent developments. *Lung Cancer*. 2015; 68:64-90.
36. Wu LM, Xu JR, Gu HY, et al. Preoperative mediastinal and hilar nodal staging with diffusion-weighted magnetic resonance imaging and fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with non-small-cell lung cancer: which is better? *J Surg Res*. 2012;178:304-14. 12.
37. Holty JE, Kuschner WG, Gould MK. Accuracy of transbronchial needle aspiration for mediastinal staging of non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Thorax*. 2005;60:949-55.
38. Taron M, et al. BRCA1 mRNA expression levels as an indicator of chemoresistance in lung cancer. *Hum Mol Genet*.2004 Oct 15;13(20):2443-9.
39. Coghlin CL, Smith LJ, Bakar S, et al. Quantitative analysis of tumor in bronchial biopsy specimens. *J Thorac Oncol* 2010; 5: 448–452. 57.

40. Stevens A, Lowe JS. Sistema Respiratorio. En "Anatomía Patológica". 2a Ed. Harcourt. 2001. 212-217.
41. Kobzik L. El pulmón. En Robbins, S. "Patología Estructural y Funcional". 6a Ed. McGraw-Hill. 2000. 727-782.
42. Scagliotti GV. Symptoms, signs and staging of lung cancer. *Eur Respir Mon.* 2001, 17:86-119.
43. Sorenson JA, Mitchell CR, Armstrong JD II, et al. Effect of improved contrast on lung nodule detection: a clinical ROC study. *Invest Radiol.* 1987; 22: 772-789.
44. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. Initial evaluation of the patient with lung cancer. Symptoms, signs, laboratory test, and paraneoplastic syndromes. *Chest.* 2003 Jan; 123 (Suppl 1): 97S- 104S.
45. Porte H, Siat J, Guilbert B, et al. Resection of adrenal metastases from non-small cell lung cancer: a multicenter study. *Ann Thorac Surg.* 2001, Mar; 71(3):981-5.
46. Salomaa ER, Sällinen S, Hiekkänen H, Liipo K. Delays in the diagnosis and treatment of lung cancer. *Chest.* 2005, Oct; 128(4): 2282-2288.
47. López-Encuentra A, Martín de Nicolás JL, Casado López M, de Miguel Poch E, Marrón Fernández C. Delays in the diagnosis and surgical treatment of bronchogenic carcinoma. Cooperative Group of Bronchogenic Carcinoma of SEPAR (GCCB-S). *Arch Bronconeumol.* 1998, Mar; 34(3): 123-126.
48. Aragonese FG, Moreno N, Leon P, Montan EG, Folque E, Bronchogenic Carcinoma Cooperative Group of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (GCCB-S). Influence of delays on survival in the surgical treatment of bronchogenic carcinoma. *Lung Cancer.* 2002, Apr; 36(1): 59-63.
49. Ashton RW, Jett JR. Screening for non-small cell lung cancer. *Semin Oncol.* 2005 Jun; 32(3):253-258.

50. Reid PT, Rudd R. Diagnostic investigations in lung cancer. *Eur Respir Mon.* 2001, 17: 151-169.
51. McWilliams A, Lam S. Lung cancer screening. *Curr Opin Pulm Med.* 2005 Jul; 11(4): 272-277.
52. Krupnick AS, Kreisel D, Hope A, Bradley J, Govindan R, Meyers B. Recent advances and future perspectives in the management of lung cancer. *Curr Probl Surg.* 2005 Aug; 42(8):548-610.
53. Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, Pasmantier MW, Smith JP, Miettinen OS. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med.* 2006;355:1763-71.
54. Costello P. Spiral CT of the thorax. *Semin Ultrasound CT MR.* 1994, Apr;15(2): 90-106.
55. Gutierrez FR, Woodard PK, Fleishman MJ, Semenkowich JW, Anderson DC. Tórax. Técnicas y anatomía normal. En "Body TC: correlación RM". Lee, Sagel, Stanley, Heiken. 3a Ed. Madrid: Ed. Marban Libros. S.L. 1999.
56. Hollings N, Shaw P. Diagnostic imaging of lung cancer. *Eur Respir Mon.* 2001, 17:120-150.
57. Deslauriers J, Gregoire J. Clinical and surgical staging of non-small cell lung cancer. *Chest.* 2000 Apr;117:96S-103.
58. Sharma A, Fidas P, Hayman A, Loomis S, Taber K, Aquino S. Patterns of lymphadenopathy in thoracic malignancies. *Radiographics.* 2004 Mar-Apr; 24 (2):419-34. Review.
59. Scott W, Gobar L, Terry J, Dewan N, Sunderland J. Mediastinal lymph node staging of non-small-cell lung cancer: A prospective comparison of computed

- tomography and positron emission tomography. *J Thorac Cardiovas Surg.* 1996 March;111 (3):642-8.
60. Sioris T, Järvenpää R, Kuukasjärvi P, Helin H, Saarelainen S, Tarkka M. Comparison of computed tomography and systematic lymph node dissection in determining TNM and stage in non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003 March;23(3):403-408.
61. Genereux GP, Howie JL. Normal mediastinal lymph node size and number: CT and anatomic study. *AJR Am J Roentgenol.* 1984, Jun; 142 (6): 1095–1296.
62. Glazer GM, Gross BH, Quint LE, Francis IR, Bookstein FL, Orringer MB. Normal mediastinal lymph nodes: number and size according to American Thoracic Society mapping. *AJR Am J Roentgenol.* 1985, Feb; 144 (2): 233–436.
63. Pass HI. Mediastinal staging 2005: pictures, scopes and scalpels. *Semin Oncol.* 2005 Jun;32(3):269-278.
64. López Encuentra A. et al. ¿Qué hay de nuevo en el cáncer de pulmón? *Arch Bronconeumol.* 2003; 39 (Supl 6): 42-9.
65. Resino MC, Maldonado A, García L. Utilidad de la tomografía de emisión de positrones en el carcinoma de pulmón no microcítico. *Arch Bronconeumol.* 2004, Mar; 40(3): 103-105.
66. De Leyn P, et al. Preoperative mediastinal lymph node staging for non-small cell lung cancer: 2014 update of the 2007 ESTS guidelines. *Transl Lung Cancer Res.* 2014 Aug;3(4):225-33.
67. Gullón JA, Fernández R, Median A, Rubinos G, Suárez C, Ramos C, et al. Punción transbronquial en el carcinoma broncogénico con lesión visible: rendimiento y coste económico. *Arch Bronconeumol.* 2003 Nov; 39(11): 496-500.

68. Soria MT, Ginès A, Belda J, Solé M, Pellisé M, Bordas JM. Utilidad de la punción espirativa con aguja fina guiada por ultrasonografía endoscópica (USE-PAAF) en el diagnóstico de extensión del cáncer de pulmón de células no pequeñas. Arch Bronconeumol. 2002 Nov; 38(11): 536-541.
69. Herth FJ. Mediastinal staging – the role of endobronchial and endo- oesophageal sonographic guided needle aspiration. Lung Cancer. 2004 Aug; 45 (Suppl 2): S63–S67.
70. Ponn RB. Invasive diagnostic procedures. En “General Thoracic Surgery”. 4a Ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994. Vol 1: 299-313.
71. Doooms C., et al. Mediastinal Staging. ERS Monogr 2015; 68: 159-166.
72. Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, et al. The IASLC lung cancer staging project. A proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. J Thorac Oncol. 2009;4:568-577.
73. Fernández Fau L, Yat-Wah P. Cáncer de pulmón no células pequeñas. En: “Manual de Neumología y Cirugía Torácica”. 1a Ed. Madrid. Editores Médicos S.A. 1998; 1511-1536.
74. Ohno Y, Hatabu H, Takenaka D, Higashino T, Watanabe H, Ohbayashi C, et al. CT-guided transthoracic needle aspiration biopsy of small (<20mm) solitary pulmonary nodules. AJR Am J Roentgenol. 2003 Jun; 180 (6):1665-1669.
75. Wallace M, Krishnamurthy S, Broemeling L, Gupta S, Ahrar K, Morello F, et al. CT-guided percutaneous fine-needle aspiration biopsy of small (<1cm) pulmonary lesions. Radiology. 2002 Dec; 225 (39):823-828.
76. Lacasse Y, Wong E, Guyatt G, Cook D. Transthoracic needle aspiration biopsy for the diagnosis of localised pulmonary lesions: a meta-analysis. Thorax. 1999 Oct;54 (10):884-893.

77. Lim E. Guidelines on the radical management of patients with lung cancer. *Thorax*.2010 Oct;65 Suppl 3:iii1-27.
78. British Thoracic Society and Society of Cardiothoracic Surgeons of Great Britain and Ireland Working Party. BTS guidelines: guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. *Thorax*. 2001 Feb;56(2):89-108.
79. da Silva PS, et al. Right pneumonectomy syndrome: a late life-threatening complication of pneumonectomy. *Pediatr Emerg Care*.2010 Jul;26(7):499-502.
80. Liang Z, et al. Video-assisted thoracoscopic pneumonectomy: the anterior approach. *J Thorac Dis*.2013 Dec;5(6):855-61.
81. Reid PT, Rudd R. Diagnostic investigations in lung cancer. *Eur Respir Mon*. 2001, 17: 151-169.
82. Martín E, Arnau A, Martorell M, Cantó A. La toracocentesis en la evaluación del cáncer de pulmón con derrame pleural. *Arch Bronconeumol*. 2002 Oct; 38 (10):479-484.
83. Gonzalez-Rivas D. Uniportal video-assisted thoracoscopic pneumonectomy. *J Thorac Dis*.2013 Aug; 5 Suppl 3:S246-52.
84. Falcoz PE, et al. Focus on the thoracoscore. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008 Jul;136(1):242-3.
85. Falcoz PE, Conti M, Brouchet L, et al.: The Thoracic Scoring System (Thoracoscore): Risk model for in-hospital death in 15183 patients requiring thoracic surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007; 133 (2): 325-332
86. Fleisher LA., et al. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. Developed in collaboration with the American

- College of Surgeons, American Society of Anesthesiologists, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and Society of Vascular Medicine Endorsed by the Society of Hospital Medicine. *J Nucl Cardiol*. 2015 Feb;22(1):162-215.
87. Brunelli A, et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J*. 2009 Jul;34(1):17-41.
88. Benzo R, Kelley GA, Recchi L, et al. Complications of lung resection and exercise capacity: a meta-analysis. *Respir Med*. 2007; 101: 1790–1797.
89. Villarroya BI, et al. Complicaciones cardiovasculares y respiratorias postneumonectomía. *Rev. Esp. Anesthesiol*. 2005; 474–489.
90. Subotic D, et al. Standard versus extended pneumonectomy for lung cancer: what really matters?. *World J Surg Oncol*. 2014 Aug 3;12:248.
91. Michael I. Lewis, Robert J. McKenna Jr. Cutler j. Anesthetic Considerations in Thoracic Surgery en “Medical Management of the Thoracic Surgery Patient”. 1ª Ed. Saunders Elsevier. 2010: 87-95.
92. Powell ES, et al. A prospective, multicentre, observational cohort study of analgesia and outcome after pneumonectomy. *Br J Anaesth*. 2011 Mar;106(3):364-70.
93. Lazopoulos A, et al. Open thoracotomy for pneumothorax. *J Thorac Dis*. 2015 Feb;7(Suppl 1):S50-5.
94. Baltayiannis N, et al. Lung cancer surgery: an up to date. *J Thorac Dis*. 2013 Sep;5 Suppl 4:S425-39.
95. Shields, Thomas W, LoCicero, Joseph; Ponn, Ronald B.; Rusch, Valerie W. Pneumonectomy and Its Modifications en “General Thoracic Surgery”, 6th Ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2005: 457-470.

96. Guijarro R, Arnau A, Galbis JM, Cortes CM. Neumonectomía en “Tratado de Cirugía Torácica”. Volumen 1, SEPAR/EDIMSA. 2010: 789 – 808.
97. Morcos K, et al. Is it safe not to drain the pneumonectomy space?. *Interact CardioVasc Thorac Surg.* 2014; 18(5):671-675.
98. Wolfe WG, Lewis CW Jr. Control of the pleural space after pneumonectomy. *Chest Surg Clin N Am.* 2002 Aug;12(3):565-70.
99. Amar D, et al. Effects of diltiazem prophylaxis in the incidence and clinical outcome of atrial arrhythmias after thoracic surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;120:790-5.
100. Lanza LA, et al. Low-dose amiodarone prophylaxis reduces atrial fibrillation after pulmonary resection. *Ann Thorac Surg.* 2003;75:223-6.
101. Kopek SE, Irwin RS, Umali-Torres CB, Balikian JP, Conlan AA. The postpneumonectomy state. *Chest.* 1998; 114: 1158-84.
102. Suarez J, Clagget OT, Brown AL Jr. The postpneumonectomy space: factors influencing its obliterations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1969; 54 (1): 84-88.
103. Miller J. Postsurgical Empyema. En Shields TW, LoCicero J, Reed CE, Feins RH. *General Thoracic Surgery.* 7th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2009. P 781-787.
104. Ng T, Ryder BA, Maziak DE, Shamji FM. Treatment of postpneumonectomy empyema with debridement followed by continuous antibiotic irrigation. *J Am Coll Surg.* 2008 Jun; 206(3): 1178-83.
105. Zahid I, Routledge T, Billè A, Scarci M. What is the best treatment of postpneumonectomy empyema? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2011 Feb;12(2):260-4.

106. Mansour Z, et al. Induction chemotherapy does not increase the operative risk of pneumonectomy!. *Eur J Cardiothorac Surg.*2007 Feb;31(2):181-5.
107. Pricopi C., et al. Postoperative morbidity and mortality after pneumonectomy: a 30-year experience of 2064 consecutive patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.*2015 Mar;20(3):316-21.
108. Dancewicz M, Kowalewski J, Peplinski J. Factors associated with perioperative complications after pneumonectomy for primary carcinoma of the lung. *Interact CardioVasc Thorac Surg.* 2006;5:97–100.
109. Merritt RE, Reznik SI, DaSilva MC, et al. Benign emptying of the postpneumonectomy space. *Ann Thorac Surg.* 2011; 92(3):1076-1081.; discussion 1081-1072
110. Sakuragi T, Sakao Y, Furukawa K, Rikitake K, Ohtsubo S, Okazaki Y, et al. Successful management of acute pulmonary embolism after surgery for lung cancer. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery: Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery.* 2003; 24(4): 580–587.
111. Blank RS, et al. Intraoperative factors and the risk of respiratory complications after pneumonectomy. *Ann Thorac Surg.*2011 Oct;92(4):1188-94.
112. Burns J, Dunning J. Is the preservation of thephrenic nerve important after pneumonectomy?. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.*2011 Jan;12(1):47-50.
113. Rambolá CA, et al. Síndrome postneumonectomía izquierda. Tratamiento endoscópico precoz. *Arch Bronconeumol.* 2009;45(12): 617-619.
114. Shen KR, Wain JC, Wright CD, Grillo HC, Mathisen D. Postpneumonectomy syndrome: surgical manegement and long-term results. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;135:1210–9. 9.

115. Wasserman K, Jamplis RW, Lash H, et al. Post-pneumonectomy syndrome. Surgical correction using silastic implants. *Chest*. 1979;75:78Y81.
116. Cordova FC, Travaline JM, O'Brien GM, Ball DS, Lippmann M. Treatment of left pneumonectomy syndrome with an expandable endobronchial prosthesis. *Chest*. 1996;109:567–70.
117. Kelly RF, Hunter DW, Maddaus MA. Postpneumonectomy syndrome after left pneumonectomy. *Ann Thorac Surg*. 2001;71:701–3.
118. Gullón JA, Fernández R, Rubinos G, et al. Carcinoma broncogénico no microcítico en estadios avanzados: Influencia pronóstica de la pérdida de peso e implicaciones clínicas. *Arch Bronconeumol*. 2001; 37: 477-81.
119. Fadel E, Missenard G, Chapelier A, et al. En bloc resection of non-small cell lung cancer invading the thoracic inlet and intervertebral foramina. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002; 123:676-685.
120. Marcos M, Martínez E, Meiriño R, Villafranca E. Factores pronósticos del cáncer de pulmón. *ANALES Sis San Navarra*. 2008; 24: 60-64.
121. Que es la Diabetes. Recuperado el 22 de Junio del 2015, de http://www.who.int/diabetes/action_online/basics/es/index1.html.
122. Patel JD. Lung cancer in women. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 3212–3218.
123. Fu JB, Kau TY, Severson RK, et al. Lung cancer in women: Analysis of the national Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Chest*. 2005;127:768 –777.
124. Wakelee HWW, Schiller J, Langer C, Sandler A, Belani C, Johnson D. Survival differences by gender for patients with advanced non-small cell lung cancer in Eastern Cooperative Group trial 1594. *J Thorac Oncol*. 2006; 1: 441–6.

125. Rena O, Oliaro A, Cavallo A, et al. Stage I non-small cell lung carcinoma: really an early stage? *Eur J Cardiovasc Surg.* 2002;21:514–9.
126. Varela-Simó G, Barberá-Mir JA, Cordovilla-Pérez R, Duque Medinac JL, López-Encuentra A, Puente-Maestu L. Normativa sobre valoración del riesgo quirúrgico en el carcinoma broncogénico. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005; 28: 380-383.
127. Preguntas y Respuestas sobre la Hipertensión. Recuperado el día 22 de Junio del 2015, de <http://www.who.int/features/qa/82/es/>.
128. Alloubi I, et al. Early complications after pneumonectomy: retrospective study of 168 patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2010 Aug;11(2):162-5.
129. Kalathiya RJ, et al. Long-term survival after pneumonectomy for non-small-cell lung cancer. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2013 Oct;21(5):574-81.
130. Shapiro M, et al. Predictors of major morbidity and mortality after pneumonectomy utilizing the Society for Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery Database. *Ann Thorac Surg.* 2010 Sep;90(3):927-34; discussion 934-5.
131. Simmons CP, et al. Prognosis in advanced lung cancer – A prospective study examining key clinicopathological factors. *Lung Cancer.* 2015 Jun;88(3):304-9.
132. American Cancer Society Estimated New Cancer Cases by Sex and Age (Years), 2014. (2014), 2014. Recuperado el día 07 de Septiembre del 2015 de: <http://www.cancer.org/Research/CancerFactsStatistics/CancerFactsFigures2014/estimated-new-cases-site-sex-age-2014.pdf>
133. Bray FI, Weiderpass E. Lung cancer mortality trends in 36 European countries: Secular trends and birth cohort patterns by sex and region 1970-2007. *Int J Cancer.* 2010; 126(6): 1454–1466.

134. Wei Q, Cheng L, Amos CI, Wang LE, Guo Z, Hong WK, et al. Repair of tobacco carcinogen-induced DNA adducts and lung cancer risk: a molecular epidemiologic study. *J Natl Cancer Inst.* 2000; 92(21): 1764–1772.
135. Warwick R, Mediratta N, Shackcloth M, Page R, McShane J, Shaw M, et al. Pneumonectomy: risk factor or innocent bystander?. *Asian Cardiovascular and Thoracic Annals*, 2013; 0218492313477102.
136. Speicher PJ, et al. Survival in the elderly after pneumonectomy for early-stage non-small cell lung cancer: a comparison with nonoperative management. *J Am Coll Surg.* 2014 Mar;218(3):439-49.
137. Veen EJ, Jansenn-Heijnen MLG, Ritchie ED, Biesma B, Van den Bogart MPH, et al. Pneumonectomy for bronchogenic carcinoma: analysis of factors predicting short- and long-term outcome. *Interact CardioVasc Thorac Surg.* 2009;9:260–264.
138. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med.* 2003;348:1625–38.
139. Seok Y., et al. Respiratory complications during mid- and long-term follow-up periods in patients who underwent pneumonectomy for non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;19(5):335-40.
140. Vaporciyan AA, Merriman KW, Ece F, Roth JA, Smythe WR, Swisher SG, et al. Incidence of major pulmonary morbidity after pneumonectomy: association with timing of smoking cessation. *Ann Thorac Surg.* 2002;73:420-5; discussion 425-6.
141. Tanaka S, et al. Pneumonectomy for node-positive non-small cell lung cancer: can it be a treatment option for N2 disease?. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2014 Jun;62(6):370-5.

142. Algar FJ, Alvarez A, Salvatierra A, Baamonde C, Aranda JL, Lopez-Pujol FJ. Predicting pulmonary complications after pneumonectomy for lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003;23:201–208.
143. Cerfolio RJ. The incidence, etiology and prevention of postresectional bronchopleural fistula. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;13:3-7.
144. Marret E, Miled F, Bazelly B, Metaoua SE, de Montblanc J, Quesnel C et al. Risk and protective factors for major complications after pneumonectomy for lung cancer. *Interact CardioVasc Thorac Surg.* 2010; 10:936–9.
145. Foroulis CN, Kotoulas C, Lachanas H, Lazopoulos G, Konstantinou M, Lioulias AG: Factors associated with cardiac rhythm disturbances in the early post-pneumonectomy period: a study on 259 pneumonectomies. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003;23:384-389.
146. Refai M, Brunelli A, Rocco G, Ferguson MK, Fortiparri SN, Salati M, et al. Does induction treatment increase the risk of morbidity and mortality after pneumonectomy? A multicentre casematched analysis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010; 37: 535–9.
147. Chetta A, Tzani P, Marangio E, Carbognani P, Bobbio A, Olivieri D: Respiratory effects of surgery and pulmonary function testing in the preoperative evaluation. *Acta Biomed.* 2006; 77:69–74.
148. Loewen GM, Watson D, Kohman L, et al. Preoperative exercise VO2 measurement for lung resection candidates: results of Cancer and Leukemia Group B Protocol 9238. *J Thorac Oncol.* 2007;2:619e25.
149. Putman Jr JB, Lammermeier DE, Colon R, McMutrey MJ, Ali MK, Roth JA. Predicted pulmonary function and survival after pneumonectomy for primary lung carcinoma. *Ann Thorac Surg.* 1990;49:909- 914.

150. Bolliger CT, Wyser C, Roser H, et al. Lung scintigraphy and ergospirometry in prediction of postoperative course in lung resection candidates with increased risk of postoperative complications. *Pneumologie*. 1996;50:331–44.
151. Mineo TC, Schillaci O, Pompeo E, Mineo D, Simonetti G. Usefulness of lung perfusion scintigraphy before lung cancer resection in patients with ventilatory obstruction. *Ann Thorac Surg*. 2006; 82: 1828–1834.
152. van Tilburg P, Stam H, Hoogsteden H, van Klaveren RJ. Preoperative pulmonary evaluation of lung cancer patients: a review of the literature. *Eur Respir J*. 2009; 33:1206-15.
153. Saha SP, et al. Survival after Pneumonectomy for Stage III Non-small Cell Lung Cancer. *Oman Med J*. 2014 Jan;29(1):24-7.
154. Kim AW, et al. An analysis, systematic review, and meta-analysis of the perioperative mortality after neoadjuvant therapy and pneumonectomy for non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012 Jan;143(1):55-63.
155. Martin J, Ginsberg RJ, Abolhoda A, et al. Morbidity and mortality after neoadjuvant therapy for lung cancer: the risks of right pneumonectomy. *Ann Thorac Surg*. 2001; 72: 1149–1154.
156. Lee C, Byun C, Lee J, Kim D, Cho B, Chung K, et al. The prognostic factors of resected non-small cell lung cancer with chest wall invasion. *World J Surg Oncol*. 2012; 10(1): 9.
157. Cardillo G, et al. Pneumonectomy with en bloc chest Wall resection: is it worthwhile? Report on 34 patients from two institutions. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2013 Jul;17(1):54-8.
158. Cicėnas S, Jackevičius A, Aškinis R, Krasauskas A, Šileika N, Samalavičius, NE, et al. Methods of main bronchus stump closure and incidence of bronchopleural fistula

- after pneumonectomies for lung cancer (a retrospective single center review). *Acta medica Lituanica*. 2014; 20 (4).
159. Wind J, Smit EJ, Senan S, et al. Residual disease at the bronchial stump after curative resection for lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;32:29-34.
160. Algar FJ, Alvarez A, Aranda JL, Salvatierra A, Baamonde C, Lopez-Pujol FJ. Prediction of early bronchopleural fistula after pneumonectomy: a multivariate analysis. *Ann Thorac Surg*. 2001;72:1662–7.
161. Wind J, Smit EJ, Senan S, et al. Residual disease at the bronchial stump after curative resection for lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;32:29-34.
162. Van Schil P, Van Meerbeeck J, Kramer G, Splinter T, Legrand C, Giaccone G, et al. Morbidity and mortality in the surgery arm of EORTC 08941 trial. *Eur Respir J*. 2005;26:192—7.
163. Asamura H, Naruke T, Tsuchiya R, et al. Bronchopleural fistulas associated with lung cancer operations. Univariate and multivariate analysis of risk factors, management, and outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1992;104:1456–64. 2.
164. Hubaut JJ, Baron O, Al Habash PH, et al. Closure of the bronchial stump by manual suture and incidence of bronchopleural fistula in a series of 209 pneumonectomies for lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999;16:418–23.
165. Ma Q, Liu D, Guo Y, Shi B, Song Z, Tian Y. Surgical therapeutic strategy for non-small cell lung cancer with mediastinal lymph node metastasis (N2). *Zhongguo Fei Ai Za Zhi = Chinese Journal of Lung Cancer*. 2010; 13(4): 342–348.
166. Simón C, Moreno N, Peñalver R, González G, Alvarez-Fernández E, González-Aragoneses F. The side of pneumonectomy influences long-term survival in stage 1 and 2 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2007;84:952–958.

167. Pass HI, Temeck BK, Kranda K, et al Preoperative tumor volume is associated with outcome in malignant pleural mesothelioma. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;115:310-31
168. Cariati A, Piromalli E, Taviani M. Postpneumonectomy bronchial stump recurrence and bronchopleural fistula. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2012;20:439– 42.
169. Peled N, Flex D, Raviv Y, Fox BD, Shitrit D, Refaeli Y, et al. The role of routine bronchoscopy for early detection of bronchial stump recurrence of lung cancer: 1 year post-surgery. *Lung Cancer.* 2009;65:319–23.
170. Gandía Martínez F, Duque Medina JL, Andaluz Ojeda D. Síndrome de distrés respiratorio agudo en el postoperatorio de resección pulmonary. *Archivos de Bronconeumología.* 2007; 43(11): 623–627.
171. Hwang H, Jung M, Lee S, Kang C, Lee W. Adverse oncologic effects of intraoperative transfusion during pancreatectomy for left sided pancreatic cáncer: The need for strict transfusion policy. *J. Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2016; Jun 13.
172. Velazquez JC, Cata JP. Transfusion of blood products and cancer outcomes. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* Oct 2015; 62 (8):416-7.
173. Stephan F, Boucheseiche S, Hollande J, et al. Pulmonary complications following lung resection: a comprehensive analysis of incidence and possible risk factors. *Chest.* 2000; 118:1263–70.
174. Zhang P, Jiang C, He W, Song N, Zhou X, Jiang G. Completion pneumonectomy for lung cancer treatment: early and long term outcomes. *J Cardiothorac Surg.* 2012;7:107.
175. Fine JP, Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *Journal of the American Statistical Association.* 1999; 94(446):496–509.