

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

FACULTAT DE MEDICINA

DEPARTAMENT DE MEDICINA

**UTILIDAD DE LA PRUEBA DE ESFUERZO EN LA
VALORACIÓN PREOPERATORIA DE PACIENTES
CON ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA
CRÓNICA Y NEOPLASIA PULMONAR**

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

Presentada por:

Jesús Ribas Sola

Licenciado en Medicina y Cirugía

Directores de la Tesis:

Dr. Joan Albert Barberà Mir

Hospital Clínic

Universitat de Barcelona

Dr. Josep Morera Prat

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol

Universitat Autònoma de Barcelona

A Francisca, por su amor y por su apoyo constante.

A nuestra querida hija Elena.

A Albert y Eugenia.

A mis padres.
Por su cariño incondicional y su sacrificio.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Joan Albert Barberà Mir, por permitirme llevar a cabo esta Tesis y dedicarme parte de su tiempo. Su apoyo, su constancia, su gran capacidad de trabajo y su clarividencia científica han sido fundamentales para la realización de esta Tesis.

Al Dr. Josep Morera Prat, Jefe del Servicio de Neumología del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, codirector de esta Tesis. Su ayuda y consejo en muchos momentos cruciales de mi formación como neumólogo han sido de gran valor para orientarme en el difícil camino de la neumología.

Al Dr. Joan Ruiz Manzano, con quien he tenido el privilegio de trabajar y al que debo en gran medida mi formación como neumólogo.

Al Dr. Robert Rodriguez-Roisin, por brindarme la oportunidad de llevar a cabo esta Tesis.

Al resto de médicos del Servicio de Neumología del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, especialmente a los Drs. J. Izquierdo, E. Monsó, J. Abad, J. Roig y J.A. Fiz, por permitirme compartir sus extensos conocimientos durante la residencia.

A mis compañeros de residencia, Drs. M. Gallego, T. Rosell, M. Haro, J. Álvarez, F. Muñoz-Rino, R. Pifarré y L. Loes. Por todos los momentos entrañables vividos.

A todo el personal del Laboratorio de Función Pulmonar del Hospital Clínic, (Conchi Gistau, Felip Burgos, Teresa Lecha, Maite Simó, Carmen Argaña, Carmen Giménez y Javier Ramón) por su cariño, apoyo y comprensión en momentos difíciles.

A todos los compañeros de investigación del Laboratorio de Función Pulmonar del Hospital Clínic (R.M. Marrades, F.P. Gómez, V. Peinado, J. Cardús, R. Iglesia, A. Echazarreta y E. Sala), por las largas horas de trabajo compartidas. Por su compañerismo y amistad.

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

ABREVIATURAS

CB: Carcinoma broncopulmonar

DLCO: Capacidad de difusión del monóxido de carbono

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

FEV₁: Volúmen espiratorio forzado en el primer segundo

FIO₂: Fracción inspiratoria de O₂

FVC: Capacidad vital forzada

PAP: Presión arterial pulmonar media

ppn: Previsto postneumonectomía

ppo: Previsto postoperatorio

PPP: Producto postoperatorio estimado

PVO₂: PO₂ en sangre venosa mixta

PVR: Resistencia vascular pulmonar

Q̇_T: Gasto cardíaco

Q̇_{VA}/Q̇_T: Mezcla venosa

RV/TLC: Volúmen residual/capacidad pulmonar total

Ṡ O₂: Consumo de oxígeno

VUP: Ventilación unipulmonar

ÍNDICE

1. Introducción

1.1 Límites actuales de la resección pulmonar.....	3
1.2 Factores de riesgo en la cirugía de resección pulmonar.....	5
1.3 Exploraciones útiles para la evaluación preoperatoria.....	6
1.3.1 Espirometría forzada.....	6
1.3.2 Capacidad de difusión del monóxido de carbono.....	7
1.3.3 Volúmenes pulmonares estáticos.....	7
1.3.4 Variables derivadas de la gammagrafía pulmonar de perfusión.....	7
1.3.5 Gasometría arterial.....	9
1.4 Valoración de los pacientes con riesgo incrementado: pruebas de esfuerzo y variables derivadas.....	10
1.4.1 Pruebas de esfuerzo sencillas.....	10
1.4.2 Prueba de ejercicio cardiopulmonar.....	11
1.4.3 Intercambio pulmonar de gases durante el esfuerzo.....	12
1.4.4 Hemodinámica pulmonar.....	13
1.5 Preguntas no resueltas sobre la evaluación funcional preoperatoria de los pacientes con carcinoma broncogénico.....	13

2. Justificación de la presente Tesis Doctoral.....17

3. Hipótesis de trabajo y objetivos

3.1 Estudio I.....	21
3.2 Estudio II.....	22

4. Publicaciones

4.1 Invasive exercise testing in the evaluation of patients at high-risk for lung resection. Ribas J, Díaz O, Barberà JA, Mateu M, Canalís E, Jover L, Roca J, Rodriguez-Roisin R. <i>Eur Respir J</i> 1998; 12: 1429-35.....	27
4.2 Gas exchange and pulmonary hemodynamics during lung resection in patients at increased risk. Relationship with preoperative exercise testing. Ribas J, Jiménez MJ, Barberà JA, Roca J, Gomar C, Canalís E, Rodriguez-Roisin R. <i>Chest</i> 2001; 120: 852-9.....	35

5. Discusión	
5.1 Intercambio de gases y hemodinámica pulmonar durante el esfuerzo en la predicción de la morbilidad y mortalidad tras la toracotomía en pacientes con EPOC de alto riesgo.....	45
5.1.1 Morbilidad.....	45
5.1.2 Mortalidad.....	47
5.2 Evolución intraoperatoria del intercambio de gases y de las variables hemodinámicas durante la toracotomía con resección pulmonar en pacientes con EPOC y riesgo incrementado.....	48
5.2.1 Intercambio de gases.....	48
5.2.2 Hemodinámica pulmonar.....	49
5.3 Utilidad de las variables preoperatorias, especialmente las derivadas de la prueba de esfuerzo, en la predicción del curso intraoperatorio de pacientes con EPOC y CB.....	50
6. Conclusiones.....	55
7. Implicaciones clínicas.....	59
8. Bibliografía.....	63

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón es la neoplasia que produce más muertes a escala mundial, constituyendo la décima causa global de mortalidad en 1990¹. La cirugía constituye el tratamiento de elección en los pacientes con carcinoma pulmonar de célula no pequeña en los estadios I y II², aunque algunos pacientes en estadio IIIA también pueden beneficiarse de la cirugía³. Si consideramos que aproximadamente un 90% de los casos de carcinoma broncopulmonar (CB) son debidos al consumo de tabaco, es fácil llegar a la conclusión de que en una proporción importante de los pacientes con cáncer de pulmón, éste coexistirá con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)⁴, lo que puede llegar a constituir una contraindicación del tratamiento quirúrgico, potencialmente curativo en pacientes con neoplasias reseables. Es por este motivo que la evaluación funcional preoperatoria constituye una parte fundamental en el estudio de los pacientes con CB, especialmente en el subgrupo con enfermedad tributaria de tratamiento quirúrgico.

1.1 Límites actuales de la resección pulmonar

La resección de una parte extensa del parénquima pulmonar puede llegar a producir una pérdida permanente de la función respiratoria. En un análisis de la evolución postoperatoria de pacientes sometidos a resección pulmonar se comprobó que la lobectomía ocasionaba un déficit funcional potencialmente reversible durante el postoperatorio inmediato, con una disminución del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) poco importante (descenso del 9%), sin reducción de la capacidad de esfuerzo⁵. Sin embargo, la neumonectomía ocasionó una disminución permanente del FEV₁ del 34% y una reducción de la capacidad de esfuerzo del 20%⁵. Los pacientes con función respiratoria normal pueden tolerar los efectos de una neumonectomía sin grandes problemas. Sin embargo, la frecuente coexistencia de EPOC con el CB ocasiona que muchos pacientes tengan un riesgo quirúrgico incrementado, incluso con resecciones menores. La búsqueda de factores que permitan

establecer con fiabilidad los límites de operabilidad y reseabilidad en el CB ha sido objeto de innumerables estudios. A pesar de ello, tras más de 25 años de investigaciones no han podido establecerse con claridad estos límites. En el pasado se ha considerado que un FEV₁ previsto postneumonectomía (ppn) inferior a 800 mL era prohibitivo para llevar a término la cirugía de resección pulmonar⁶. Sin embargo, este límite no tiene una base científica sólida, pues no tiene en cuenta los factores individuales que condicionan el valor del FEV₁ (edad, sexo y características antropométricas), por lo que en los últimos años ha sido cuestionado. De hecho, en una serie amplia de pacientes con FEV₁ preoperatorio reducido (inferior a 1,2 L) la mortalidad operatoria fue de sólo el 2,4%, llegándose a intervenir algún paciente con un FEV₁ previsto postoperatorio (ppo) de 0,45 L⁷. Asimismo, las recientes técnicas de cirugía de reducción de volumen pulmonar⁸ aplicadas a pacientes con enfisema han puesto en entredicho los límites que tradicionalmente se han considerado seguros. De esta forma, han podido llevarse a término resecciones de neoplasias en pacientes con FEV₁ preoperatorio del 22% del valor de referencia con una mortalidad nula^{9,10}.

En definitiva, podemos afirmar que en la actualidad no existe un valor funcional mínimo, universalmente aceptado, que pueda considerarse como límite seguro para la resección pulmonar en pacientes con CB. Por consiguiente, la decisión última de intervenir a un paciente con neoplasia pulmonar y EPOC deberá tomarse de forma individualizada y consensuada entre neumólogos, cirujanos torácicos, anestesiólogos y oncólogos. Además del estadio y la localización anatómica del tumor deberán tenerse en cuenta las características de la EPOC asociada, pues pacientes seleccionados con deterioro funcional grave, que hasta hace pocos años se hubieran considerado inoperables, pueden beneficiarse de tratamientos quirúrgicos con una morbilidad y mortalidad aceptables.

1.2 Factores de riesgo en la cirugía de resección pulmonar

La mortalidad y la morbilidad de este tipo de cirugía están directamente relacionadas con la cantidad de parénquima pulmonar resecado, el estado funcional, la edad, la presencia de comorbilidad y el estado general del paciente. En general, podemos considerar que la neumonectomía ocasiona el doble de mortalidad que la lobectomía. En una serie de 7.899 pacientes no seleccionados, la mortalidad en los 30 días siguientes a la intervención fue del 5,7% para las neumonectomías, del 4,4% para las bilobectomías, y del 1,4% para las resecciones menos extensas¹¹. Sin embargo, cabe decir que las cifras de mortalidad descritas son muy variables según las series, habiéndose referido cifras que oscilan entre el 0,6 y el 9,4%^{12,13}. Algunos autores han encontrado una diferencia significativa de mortalidad entre las neumonectomías derechas e izquierdas, de forma que la mortalidad sería mayor cuando el pulmón resecado es el derecho¹⁴⁻¹⁶. La edad avanzada también puede suponer un mayor riesgo de mortalidad en las resecciones pulmonares. En algunos estudios, la edad superior a 70 años en el momento de la intervención se ha demostrado como un factor de riesgo independiente^{11,16,17}, aunque este riesgo es debido principalmente a la presencia de otras patologías (comorbilidad) en este grupo de edad¹⁸.

Los factores asociados a una mayor morbilidad son difíciles de analizar porque las series publicadas no siempre son comparables, ya que la definición de complicaciones varía según los diferentes autores. Nagasaki y colaboradores¹⁶, en una serie de 961 pacientes, describieron la aparición de complicaciones menores en el 8% de los casos y mayores en el 9%. Las variables relacionadas con un mayor riesgo de complicaciones mayores fueron la edad superior a 70 años y la realización de una neumonectomía¹⁶. Markos y colaboradores¹⁹, en 55 pacientes no seleccionados, observaron complicaciones en el 30% de los casos. Las variables asociadas a un mayor riesgo de morbilidad fueron el FEV₁ppo y la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO)ppo, así como la desaturación de la oxihemoglobina con el

ejercicio¹⁹. En una serie de 137 pacientes no seleccionados, Wyser y colaboradores²⁰ refieren una tasa de complicaciones en los 30 días siguientes a la intervención del 11%.

1.3 Exploraciones útiles para la evaluación preoperatoria

La finalidad principal de los estudios funcionales preoperatorios es la identificación de aquellos pacientes con una reserva cardiopulmonar limitada y que, por lo tanto, tendrán pocas posibilidades de sobrevivir a las eventuales complicaciones cardiorespiratorias que puedan acontecer durante el período postoperatorio. Existen diversas técnicas, de complejidad diferente, para la evaluación funcional preoperatoria de los pacientes con CB. A continuación se describen las principales técnicas de las que disponemos actualmente para esta evaluación.

1.3.1 Espirometría forzada

Constituye el pilar fundamental sobre el que iniciar una correcta evaluación funcional preoperatoria. De las variables espirométricas, las más estudiadas en este campo han sido el FEV₁ y la capacidad vital forzada (FVC). Sin lugar a dudas, el FEV₁ es la variable espirométrica más útil, siendo el parámetro fundamental a partir del cual deben empezar a tomarse decisiones. La utilidad del FEV₁ preoperatorio puede enfocarse desde una doble vertiente: para intentar establecer un límite mínimo de seguridad para la resección pulmonar y como variable predictora de la morbilidad y mortalidad asociadas a la cirugía. Se han propuesto varios límites basados en el FEV₁, tanto como valor absoluto como porcentaje del de referencia, para considerar viable la resección pulmonar. Por ejemplo, Miller¹³ ha propuesto los siguientes límites en función del tipo de resección: FEV₁ superior a 2 L para realizar una neumonectomía; FEV₁ superior a 1 L para realizar una lobectomía; y FEV₁ superior a 0,6 L para realizar una resección segmentaria. Más recientemente, Pate y colaboradores²¹ proponen un FEV₁ superior a 1,6 L o al 40% del valor de referencia para realizar la resección pulmonar, aunque sin especificar la cantidad de parénquima a resecar. Por lo que respecta a la predicción de complicaciones, aunque existe algún estudio que

identifica al FEV₁ preoperatorio como un factor predictivo, la mayoría de estudios sobre mortalidad y morbilidad basan sus conclusiones en el valor del FEV₁ppo.

En referencia a la FVC, los resultados son contradictorios. Mientras algunos autores²² han descrito una reducción significativa de la FVC en los pacientes con complicaciones postquirúrgicas, otros¹⁹ no han confirmado estos resultados. Por lo tanto, la utilidad de la FVC en la valoración preoperatoria de estos pacientes resulta dudosa.

1.3.2 Capacidad de difusión del monóxido de carbono

Junto a la espirometría forzada, es el exámen que más información puede proporcionar en el estudio preoperatorio de estos pacientes. A diferencia del FEV₁, son escasas las propuestas de contraindicación de la resección en función del valor de la DLCO. La DLCO ha sido más utilizada como variable predictora de complicaciones. En este sentido, Ferguson y colaboradores²³ demostraron por primera vez la relación entre una DLCO preoperatoria reducida y un mayor riesgo de complicaciones. Sin embargo, de forma parecida a lo que ocurre con el FEV₁, la mayoría de estudios que abordan la predicción de mortalidad y morbilidad basan sus conclusiones en el valor de la DLCOppo, concepto desarrollado por Markos y colaboradores¹⁹.

1.3.3 Volúmenes pulmonares estáticos

Su utilidad en la evaluación preoperatoria de los pacientes con CB es muy limitada¹⁸. Recientemente, Uramoto y colaboradores²⁴, en un estudio realizado en pacientes sometidos a una lobectomía, sugieren que un cociente volumen residual/capacidad pulmonar total (RV/TLC) superior al 30% se asocia al desarrollo de complicaciones postoperatorias.

1.3.4 Variables derivadas de la gammagrafía pulmonar de perfusión

La estimación de la cantidad de parénquima pulmonar que puede researse durante la toracotomía sin poner en peligro la vida del paciente es fundamental en la valoración preoperatoria de estos pacientes. En este sentido, el desarrollo de técnicas que permiten

conocer la contribución de cada pulmón a la función respiratoria global ha hecho posible calcular con una fiabilidad aceptable la contribución relativa de la parte a resear. A partir de este cálculo, es posible la estimación de la función pulmonar prevista postoperatoria.

La técnica más empleada con esta finalidad es la gammagrafía de perfusión cuantificada utilizando macroagregados de albúmina marcados con ^{99m}Tc . La generalización del empleo de esta técnica se produjo a partir de la publicación en 1974 de un estudio de Olsen y colaboradores²⁵ en el que se demuestra, en pacientes sometidos a neumonectomía, la existencia de una buena correlación entre los valores estimados de FEV₁ppo y de FVCppo, calculados en base a la gammagrafía de perfusión cuantificada, y los valores medidos a los 3 meses de la intervención.

La fórmula comunmente utilizada es la siguiente:

$$\text{FEV}_{1\text{ppo}} = \text{FEV}_1 \text{ preoperatorio} \times (1 - \% \text{contribución funcional del parénquima a resear})$$

Hasta la fecha, no se ha definido un valor mínimo del FEV₁ppo aceptado universalmente por encima del cual la resección pulmonar pueda considerarse segura. Hace más de 25 años, Olsen y colaboradores⁶ propusieron un valor de 800 mL basándose en la observación de que los pacientes con EPOC y un FEV₁ inferior a este valor suelen desarrollar hipercapnia. Sin embargo, el empleo de un valor absoluto en una medición de función respiratoria no es adecuado, ya que la mayoría de los valores funcionales varían en función del sexo, la edad y las características antropométricas. Por este motivo, en 1989 Markos y colaboradores¹⁹ propusieron como límite para plantear la cirugía un FEV₁ppo del 30% del valor de referencia.

Otro aspecto interesante en relación al FEV₁ppo es su valor predictivo en la detección de pacientes con mayor riesgo de sufrir complicaciones postoperatorias. En el estudio de Markos y colaboradores¹⁹ el FEV₁ppo se demuestra como un buen parámetro predictivo de morbilidad y mortalidad postquirúrgica, siendo el mejor predictor de mortalidad en los pacientes sometidos a neumonectomía. Pierce y colaboradores²⁶, en un estudio realizado en 54

pacientes no seleccionados, también confirman el valor del FEV₁ppo en la predicción de mortalidad postquirúrgica.

La fórmula utilizada para calcular el FEV₁ppo también ha demostrado su utilidad para el cálculo de la DLCOppo¹⁹, proporcionando estimaciones bastante conservadoras del valor real medido tras la resección pulmonar²⁷. La DLCOppo ha demostrado ser un buen parámetro predictivo de morbilidad y mortalidad postoperatoria tras la cirugía de resección^{19,26}. A diferencia del FEV₁ppo, variable a partir de la cual diversos autores han propuesto un valor mínimo para considerar una resección pulmonar como segura, muy pocos autores han propuesto un valor mínimo de DLCOppo con la misma finalidad. En este sentido, Markos y colaboradores¹⁹ proponen como criterio de inoperabilidad la existencia de un FEV₁ppo y de una DLCOppo ambos por debajo del 35%.

El "producto postoperatorio estimado" (*predicted postoperative product*, PPP) es una variable descrita por Pierce y colaboradores²⁶ que resulta de multiplicar el FEV₁ppo por la DLCOppo, calculados ambos a partir de la gammagrafía de perfusión cuantificada. En ese estudio, el PPP resultó ser el mejor predictor de mortalidad postquirúrgica, de forma que 7 de los 8 pacientes que fallecieron presentaban un PPP inferior a 1.850²⁶.

La gammagrafía de perfusión cuantificada puede tener otra utilidad potencial. Durante la cirugía de resección con ventilación unipulmonar se produce una profunda hipoxemia²⁸⁻³⁰ que es debida principalmente al desarrollo de shunt intrapulmonar^{29,30}. Se ha demostrado que existe una correlación significativa entre el porcentaje de perfusión del pulmón neoplásico y la PaO₂ durante la ventilación unipulmonar, de forma que a mayor perfusión del pulmón neoplásico, se produce una hipoxemia más profunda³¹.

1.3.5 Gasometría arterial

La gasometría arterial realizada en reposo se incluye habitualmente en la evaluación preoperatoria de los pacientes con CB. Sin embargo, los valores gasométricos poseen escaso

valor predictivo. Respecto a la PaO₂, Nagasaki y colaboradores¹⁶ consideran que una PaO₂ inferior a 60 mmHg es indicativa de un alto riesgo para la resección. Otros autores situarían este límite en los 50 mmHg³².

Por lo que respecta a la PaCO₂, tradicionalmente se ha asumido que la existencia de hipercapnia contraindicaría la cirugía por el riesgo de desarrollar insuficiencia respiratoria crónica tras la intervención³³. Sin embargo, Morice y colaboradores³⁴ demuestran que los pacientes con una PaCO₂ superior a 45 mmHg pueden tolerar una lobectomía. Respecto a la predicción de complicaciones, los resultados son contradictorios^{26,35}. En cualquier caso, el *American College of Chest Physicians* recomienda la práctica de una gasometría arterial en la evaluación de los candidatos a cirugía de resección pulmonar, considerando que una PaCO₂ superior a 45 mmHg es indicativa de un riesgo muy elevado de complicaciones³⁶. En consecuencia, aunque la presencia de hipercapnia podría indicar un mayor riesgo de complicaciones, no debería representar por si misma un criterio de exclusión para la cirugía.

1.4 Valoración de los pacientes con riesgo incrementado: pruebas de esfuerzo y variables derivadas

Actualmente, la valoración preoperatoria de los pacientes con CB candidatos a cirugía se encuentra entre las indicaciones claramente establecidas de la prueba de ejercicio cardiopulmonar^{37,38}. Existen diversos niveles de complejidad en las pruebas de esfuerzo que pueden emplearse en la valoración preoperatoria de los pacientes con CB.

1.4.1 Pruebas de esfuerzo sencillas

Se consideran como tales las pruebas de esfuerzo simples como las de marcha o de subida de escaleras. A pesar de que los resultados obtenidos con este tipo de pruebas muestran, en líneas generales, buena correlación con parámetros derivados de la prueba de esfuerzo convencional^{39,40}, estos exámenes tienen la desventaja de una pobre estandarización. Por este

motivo, este tipo de pruebas se han abandonado en favor de las más modernas y estandarizadas pruebas de esfuerzo en cicloergómetro o en tapiz rodante.

1.4.2 Prueba de ejercicio cardiopulmonar

Actualmente, las pruebas de ejercicio cardiopulmonar en cicloergómetro o en tapiz rodante son las pruebas de esfuerzo más empleadas en el estudio preoperatorio de los pacientes con CB, tendiéndose a realizar pruebas incrementales máximas con un bajo grado de invasividad¹⁸. Las variables más importantes son el consumo de oxígeno ($\dot{V}O_2$) "pico" (en el esfuerzo máximo desarrollado) y la medición del intercambio de gases durante el esfuerzo.

Eugene y colaboradores⁴¹ fueron los primeros en analizar la relación entre el $\dot{V}O_2$ y las complicaciones postoperatorias de la resección pulmonar. En este estudio, el 75% de los pacientes con $\dot{V}O_2$ inferior a 1 L/min fallecieron por insuficiencia respiratoria⁴¹. Contrastando con estas observaciones, Colman y colaboradores⁴² no observaron diferencias en el $\dot{V}O_2$ pico entre pacientes con y sin complicaciones. Sin embargo, el valor de este último estudio queda mermado por algunas de las complicaciones postoperatorias evaluadas⁴². Uno de los estudios "positivos" con mayor impacto en la literatura es el de Smith y colaboradores⁴³, en el que se evaluó a pacientes con función pulmonar poco alterada mediante prueba de esfuerzo incremental en cicloergómetro. En este estudio, la única variable con poder predictivo de complicaciones fue el $\dot{V}O_2$ pico, mientras que el FEV₁ y la DLCO no fueron distintos en los pacientes con y sin complicaciones⁴³. Los autores propusieron una estratificación del riesgo postquirúrgico en función del valor de $\dot{V}O_2$ pico muy empleada con posterioridad: valores superiores a 20 mL/kg/min implicarían bajo riesgo de complicaciones, valores entre 15 y 20 mL/kg/min se asociarían a un riesgo intermedio, y cifras inferiores a 15 mL/kg/min supondrían un alto riesgo de morbilidad⁴³. Posteriormente han aparecido otros

trabajos que evalúan la utilidad del $\dot{V}O_2$ pico, tanto en pacientes no seleccionados (función respiratoria normal o poco alterada), como en pacientes con una mayor alteración espirométrica y, por lo tanto, mayor riesgo de morbilidad y mortalidad. Mientras que los estudios en pacientes no seleccionados parecen indicar que el $\dot{V}O_2$ pico sería útil en la predicción de la morbilidad y mortalidad⁴³⁻⁴⁷, los estudios realizados específicamente en pacientes con EPOC y riesgo quirúrgico incrementado han dado resultados contradictorios^{34,48-50}.

La gammagrafía de perfusión cuantificada también se ha utilizado para estimar la capacidad de esfuerzo postoperatoria. Diversos autores han demostrado que usando la fórmula de Olsen y colaboradores²⁵ es posible una estimación aproximada del $\dot{V}O_{2\text{pico-ppo}}$ ^{51,52}. En este sentido, Bolliger y colaboradores⁵¹ han demostrado que un valor de $\dot{V}O_{2\text{pico-ppo}}$ inferior a 10 mL/kg/min se asocia a una elevada mortalidad postquirúrgica.

1.4.3 Intercambio pulmonar de gases durante el esfuerzo

Markos y colaboradores¹⁹ demostraron, en pacientes no seleccionados por un mayor deterioro espirométrico, que un descenso de la saturación arterial de oxihemoglobina durante el esfuerzo era predictivo de complicaciones postoperatorias. En el estudio de Pierce y colaboradores²⁶, realizado también en pacientes no seleccionados por su mayor riesgo, la desaturación de la oxihemoglobina durante el ejercicio se asoció a un mayor riesgo de fracaso respiratorio, complicaciones cardíacas y mortalidad. En pacientes sometidos a neumonectomía, un descenso de la saturación arterial de oxihemoglobina superior al 4% se ha demostrado predictivo de complicaciones mayores y de una estancia más prolongada en la unidad de cuidados intensivos⁵³.

1.4.4 Hemodinámica pulmonar

El último y más invasivo escalón en las pruebas de esfuerzo estaría representado por los estudios hemodinámicos. Aunque existe algún estudio que sugeriría que la determinación de la resistencia vascular pulmonar (PVR) durante el ejercicio podría ser útil en la valoración de la tolerancia a la resección pulmonar⁵⁴, otros estudios no han demostrado que el estudio hemodinámico aporte información útil. En este sentido, Olsen y colaboradores⁴⁸, en una serie de 29 pacientes, no confirman el valor de la PVR en pacientes con EPOC. Otros estudios realizados con un número reducido de pacientes con riesgo incrementado han demostrado que ni los efectos hemodinámicos del clampaje de la arteria pulmonar durante la toracotomía⁵⁵ ni la hemodinámica pulmonar durante el esfuerzo⁵⁶ serían predictivos de complicaciones postoperatorias.

1.5 Preguntas no resueltas sobre la evaluación funcional preoperatoria de los pacientes con carcinoma broncogénico

Las pruebas funcionales respiratorias convencionales (espirometría y capacidad de difusión del monóxido de carbono) y las variables derivadas de la gammagrafía pulmonar de perfusión cuantificada (FEV₁ppo y DLCOppo) son útiles para identificar a los pacientes con riesgo quirúrgico incrementado. Sin embargo, hasta que punto la información obtenida con la prueba de esfuerzo en pacientes seleccionados por su mayor riesgo (en base a un mayor deterioro del FEV₁ppo y/o de la DLCOppo) contribuye a una predicción más exacta de la morbilidad y mortalidad postquirúrgicas es un tema no suficientemente estudiado.

Otra de las cuestiones sin resolver es la utilidad potencial del estudio funcional preoperatorio en la predicción de eventos adversos intraoperatorios, tanto hemodinámicos como del intercambio de gases.

Por los motivos anteriormente expuestos, la presente Tesis Doctoral ha estado dirigida a responder estas cuestiones no resueltas.

**JUSTIFICACIÓN DE LA PRESENTE TESIS
DOCTORAL**

2. JUSTIFICACIÓN DE LA PRESENTE TESIS DOCTORAL

Las tres etapas, sucesivas y de complejidad creciente, en la evaluación funcional preoperatoria de los pacientes con CB tributarios de tratamiento quirúrgico están claramente definidas. La primera incluye la realización de una espirometría forzada, la determinación de la DLCO y una gasometría arterial en reposo. La segunda consiste en la realización de una gammagrafía pulmonar de perfusión cuantificada para el cálculo del FEV₁ppo y de la DLCOppo, teniendo en cuenta la extensión de la resección más probable. Por último, la tercera etapa consistiría en la realización de una prueba de esfuerzo incremental con medición del $\dot{V} O_2$ pico, gasometría arterial y cálculo del $\dot{V} O_2$ pico-ppo.

A pesar de que las tres etapas están claramente diferenciadas, no existe acuerdo acerca de a cuáles debe ser sometido cada paciente. Indudablemente, en todos los pacientes se deben realizar las exploraciones incluidas en la primera etapa. A partir de este punto, la pauta a seguir no está claramente definida. La mayoría de autores está de acuerdo en que los pacientes con valores de FEV₁ y DLCO superiores al 80% del valor de referencia y una gasometría arterial normal podrían intervenir sin más exploraciones. Aquellos que no cumplan estos requisitos deberían pasar a la segunda etapa, en la que un FEV₁ppo y una DLCOppo superiores al 40% del valor de referencia permitirían plantear la cirugía de resección. Aquellos pacientes en los que una o ambas variables fueran inferiores al 40% del valor de referencia pasarían a la tercera etapa. En este punto, la información existente en la literatura no es del todo homogénea, pues muchos estudios que evalúan la utilidad de la prueba de esfuerzo incluyen pacientes con función respiratoria normal, que en la práctica clínica habitual no hubieran sido sometidos a dicha exploración. Por este motivo, la información derivada de estos estudios no es totalmente extrapolable a una población homogénea de pacientes con riesgo quirúrgico incrementado por la alteración funcional asociada a la EPOC. En este sentido, estudios que evalúen la utilidad de la prueba de esfuerzo en la valoración de la morbilidad y mortalidad

asociadas a la cirugía de resección pulmonar, realizados específicamente en pacientes con riesgo quirúrgico incrementado, pueden aportar información muy útil para el tratamiento de estos pacientes y permitir una utilización más racional de los recursos sanitarios disponibles. El primero de los estudios incluidos en esta Tesis Doctoral (*Eur Respir J* 1998; 12: 1429-35) aporta información en este sentido. El estudio se ha realizado en una de las series más amplias que existen en la literatura de pacientes con EPOC y CB sometidos a tratamiento quirúrgico en los que se dispone de estudio hemodinámico preoperatorio durante el esfuerzo. Estos datos son de gran valor para intentar definir si las variables hemodinámicas aportan información adicional a la proporcionada por las mediciones realizadas habitualmente en la prueba de esfuerzo cardiopulmonar.

A pesar de que el intercambio gaseoso y la hemodinámica pulmonar pueden sufrir cambios críticos durante la intervención, debido a la ventilación unipulmonar y al clampaje de la arteria pulmonar, el curso intraoperatorio de los pacientes con EPOC y CB sometidos a cirugía ha recibido poca atención en la literatura. El segundo de los estudios incluidos en la presente Tesis Doctoral (*Chest* 2001; 120: 852-9) aporta información relevante en este sentido. Además, este estudio es novedoso al intentar relacionar la información funcional respiratoria recogida en el estudio preoperatorio (con prueba de esfuerzo incluida) con la evolución del intercambio de gases y de la hemodinámica pulmonar durante la cirugía. La identificación de variables preoperatorias con poder predictivo de los eventos intraoperatorios adversos (hemodinámicos o del intercambio de gases) podría aconsejar una monitorización intensiva durante la intervención en el subgrupo de pacientes identificados como de alto riesgo.

HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

3. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

3.1 Estudio I

Invasive exercise testing in the evaluation of patients at high-risk for lung resection. Ribas J, Díaz O, Barberà JA, Mateu M, Canalís E, Jover L, Roca J, Rodríguez-Roisin R. *Eur Respir J* 1998; 12: 1429-35.

La limitación de la capacidad de esfuerzo, definida como una reducción del $\dot{V} O_2$ pico, ha sido propuesta como una variable predictiva de complicaciones postoperatorias en los pacientes afectos de CB sometidos a tratamiento quirúrgico⁴³. Sin embargo, la utilidad de este parámetro en pacientes con EPOC y una alteración funcional respiratoria severa es controvertida. Además, considerando que el desarrollo de hipertensión pulmonar es un factor de mal pronóstico en la EPOC⁵⁷ y que la desaturación de la oxihemoglobina durante el esfuerzo se ha propuesto como un parámetro predictivo de complicaciones postoperatorias^{19,26}, se ha postulado que entre los pacientes con EPOC y riesgo incrementado para la cirugía de resección pulmonar, aquellos que desarrollaran alteraciones del intercambio de gases y/o de la hemodinámica pulmonar durante el ejercicio podrían tener un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad después de la cirugía.

El objetivo específico del primer estudio fue:

- Evaluar el papel potencial de la medición del intercambio de gases y de la hemodinámica pulmonar durante el esfuerzo en la predicción de la morbilidad y la mortalidad tras la resección pulmonar en pacientes con EPOC de alto riesgo definido a partir de las pruebas funcionales respiratorias convencionales y la gammagrafía de perfusión cuantificada.

3.2 Estudio II

Gas exchange and pulmonary hemodynamics during lung resection in patients at increased risk. Relationship with preoperative exercise testing. Ribas J, Jiménez MJ, Barberà JA, Roca J, Gomar C, Canalís E, Rodríguez-Roisin R. *Chest* 2001; 120: 852-9.

La prueba de esfuerzo es una herramienta útil en la valoración preoperatoria de los pacientes afectados de CB y EPOC con riesgo incrementado para la cirugía de resección pulmonar^{36,43}, ya que permite valorar la reserva cardiopulmonar que puede ser necesaria para tolerar el estrés de la cirugía y sus posibles complicaciones⁴⁸. La toracotomía con resección pulmonar precisa de períodos de ventilación unipulmonar y del clampaje de la arteria pulmonar, procedimientos que pueden provocar cambios profundos en el intercambio de gases y en la hemodinámica pulmonar. Presumiblemente, estos cambios podrían ser más pronunciados en los pacientes con EPOC, debido a la limitación ventilatoria y las alteraciones hemodinámicas que comporta la enfermedad per se. No existen estudios en la literatura que evalúen si las variables derivadas de la prueba de esfuerzo tienen valor en la predicción de estos cambios hemodinámicos o del intercambio de gases. En este sentido, merece la pena destacar que la prueba de esfuerzo ha demostrado su utilidad en la predicción de la necesidad de *bypass* cardiopulmonar durante el trasplante unipulmonar⁵⁸.

Los objetivos específicos del segundo estudio fueron:

- Describir la evolución intraoperatoria del intercambio de gases y de las variables hemodinámicas durante la toracotomía con resección pulmonar en pacientes con EPOC y riesgo incrementado de sufrir complicaciones postoperatorias.
- Valorar si las mediciones preoperatorias, especialmente las derivadas de la prueba de esfuerzo, tienen valor en la predicción del curso intraoperatorio de estos pacientes.

PUBLICACIONES

4. PUBLICACIONES

A continuación se detallan los artículos originales publicados que fundamentan la presente Tesis Doctoral:

4.1 **Ribas J**, Díaz O, Barberà JA, Mateu M, Canalís E, Jover L, Roca J, Rodríguez-Roisin R. Invasive exercise testing in the evaluation of patients at high-risk for lung resection. *Eur Respir J* 1998; 12: 1429-35 (**primer estudio**).

4.2 **Ribas J**, Jiménez MJ, Barberà JA, Roca J, Gomar C, Canalís E, Rodríguez-Roisin R. Gas exchange and pulmonary hemodynamics during lung resection in patients at increased risk. Relationship with preoperative exercise testing. *Chest* 2001; 120: 852-9 (**segundo estudio**).

Gas Exchange and Pulmonary Hemodynamics During Lung Resection in Patients at Increased Risk*

Relationship With Preoperative Exercise Testing

Jesús Ribas, MD; María J. Jiménez, MD; Joan A. Barberà, MD; Josep Roca, MD; Carmen Gomar, MD; Emili Canalís, MD, FCCP; and Robert Rodriguez-Roisin, MD

Study objectives: To evaluate the intraoperative evolution of patients with COPD during lung resection and to test whether exercise testing could be helpful in the prediction of the intraoperative course.

Design: Prospective study.

Setting: University teaching hospital.

Patients: Forty patients (mean \pm SD) age, 65 ± 9 years) with COPD (ie, FEV₁, $55 \pm 11\%$ of predicted) and resectable lung neoplasms.

Interventions: Preoperatively, pulmonary function testing, quantitative lung perfusion scanning, and exercise performance testing were administered. Intraoperatively, pulmonary, hemodynamic, and blood gas measurements were performed at five stages, including periods of two-lung ventilation (TLV) and periods of one-lung ventilation (OLV).

Results: During OLV, compared with TLV, the PaO₂/fraction of inspired oxygen (FIO₂) ratio decreased from 458 ± 120 to 248 ± 131 mm Hg ($p < 0.05$), whereas pulmonary artery pressure (PAP) increased from 18 ± 5 to 23 ± 5 mm Hg ($p < 0.05$). Cardiac output (\dot{Q}_t) also increased from 4.0 ± 1.2 to 5.1 ± 1.9 L/min ($p < 0.05$), yielding to a higher mixed venous PO₂. Both PaO₂ and \dot{Q}_t during OLV were significantly lower in patients who had undergone right thoracotomies compared with those who had undergone left thoracotomies. The PaO₂/FIO₂ ratio during OLV correlated with the PaO₂ during exercise ($r = 0.39$; $p = 0.01$) and with the perfusion of the non-neoplastic lung ($r = 0.44$; $p = 0.005$).

Conclusions: In COPD patients, OLV leads to a significant derangement of gas exchange, which is more pronounced in right thoracotomies. Preoperative measurement of PaO₂ during exercise and the distribution of perfusion by lung scan might be useful to identify those patients who are at the greatest risk of abnormal gas exchange during lung resections. (CHEST 2001; 120:852-859)

Key words: anesthesia; exercise testing; lung neoplasm; obstructive lung disease; one-lung ventilation

Abbreviations: BSL = baseline (stage 1); BSL-P = closed chest, supine position, two-lung ventilation (stage 5); DLCO = diffusing capacity of the lung for carbon monoxide; FIO₂ = fraction of inspired oxygen; LD = closed chest, lateral decubitus position, and two-lung ventilation (stage 2); OLV = one-lung ventilation; OLV-BR = open chest, lateral decubitus position, one-lung ventilation, before pulmonary resection, without clamping pulmonary vessels (stage 3); OLV-PR = open chest, lateral decubitus position, one-lung ventilation, postpulmonary resection (stage 4); P(A-a)O₂ = alveolar-arterial oxygen pressure difference; PAP = mean pulmonary artery pressure; PCWP = pulmonary capillary wedge pressure; Pplat = plateau airway pressure; PPN = predicted postpneumectomy; P \bar{V} O₂ = mixed venous PO₂; PVR = pulmonary vascular resistance; \dot{Q}_t = cardiac output; Q_{va}/ \dot{Q}_t = venous admixture; V/Q = ventilation-perfusion; \dot{V}_E = minute ventilation; V_{O₂peak} = oxygen uptake at peak exercise; VT = tidal volume; W_{peak} = peak workload

Surgery remains the treatment of choice for patients with resectable lung cancer. However, a significant proportion of patients undergoing lung resections have the associated condition COPD,¹ which increases the risk of perioperative complications and death.² New techniques in anesthesiology

and critical care have enabled patients with COPD to have better outcomes following lung resections. Nowadays, patients with limited lung function, who would have been denied surgery according to the criteria proposed in the past,² may undergo pulmonary resection with a low mortality rate.³

*From the Serveis de Pneumologia i Allèrgia Respiratòria (Drs. Ribas, Barberà, Roca, and Rodriguez-Roisin), Anestesiologia i Reanimació (Drs. Jiménez and Gomar), and Cirurgia Toràcica (Dr. Canalís), Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain.

Supported by grants from the Fondo de Investigación Sanitaria (FIS 92/0296), the Comissionat per a Universitats i Recerca de la Generalitat de Catalunya (1997 SGR-0086), and the Societat

Catalana de Pneumologia (1997). Dr. Ribas received a Research Fellowship Grant (1997) from the Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS).

Received November 17, 2000; revision accepted March 21, 2001. Correspondence to: Joan A. Barberà, MD, Servei de Pneumologia i Allèrgia Respiratòria, Hospital Clínic, Villarroel 170, 08036 Barcelona, Spain; e-mail: jbarbera@clinic.ub.es

Exercise testing is a useful tool in the evaluation of high-risk thoracotomy candidates,^{4,5} since it assesses the cardiopulmonary reserve that may be needed to survive the stress of surgery and its potential complications.⁶ Our group has shown previously that gas-exchange measurements during exercise may help to identify patients with a higher risk of mortality among those with impaired lung function.⁷ Although potentially hazardous, the intraoperative period of lung resection in COPD patients has received little attention in the past. The potential of exercise testing in the prediction of intraoperative hemodynamic and gas-exchange abnormalities has not been addressed yet. In this regard, it is interesting to note that exercise testing has proven to be useful in the prediction of patients who will require cardiopulmonary bypass procedures during single-lung transplantation.⁸

Lung resection requires one-lung ventilation (OLV) and pulmonary artery clamping, procedures that may produce profound hemodynamic and gas-exchange abnormalities. Presumably, these changes are more pronounced in patients with COPD, since they are at a greater ventilatory and hemodynamic disadvantage. Considering the present tendency to offer surgery to patients with greater lung function impairment,³ a higher incidence of intraoperative gas-exchange and hemodynamic abnormalities might be expected, resulting in a more difficult anesthetic management. In this regard, preoperative tests that could identify those patients who are at greater risk of intraoperative complications could be very helpful. Accordingly, the present study was addressed to evaluate the intraoperative evolution of COPD patients during lung resection, and to test whether preoperative measurements, specifically exercise testing, could be helpful in the prediction of the intraoperative course.

MATERIALS AND METHODS

Patients

Forty patients with moderate-to-severe airflow obstruction (Table 1), and who subsequently underwent lung resections because of the presence of pulmonary neoplasms, were prospectively examined. Twenty patients had been included in a previous study⁷ on the relationship between preoperative assessment and postoperative complications. All patients were at an increased risk for lung resection as defined by a predicted postpneumectomy (PPN) FEV₁ of < 40% of predicted values and/or a PPN value for the diffusing capacity of the lung for carbon monoxide (DLCO) of < 40% of that predicted.⁹ Characteristics of the patients are shown in Table 1. The study was approved by the Ethical Committee of Hospital Clínic, and informed consent was obtained from each participant.

Table 1—General Characteristics, Lung Function, and Incremental Exercise Data*

Characteristics	Values
Age, yr	65 ± 9
Gender, No.	
Male	38
Female	2
FVC, % predicted	77 ± 13
FEV ₁	
L	1.63 ± 0.47
% predicted	55 ± 11
FEV ₁ /FVC, %	52 ± 12
RV, % predicted	153 ± 41
TLC, % predicted	101 ± 15
RV/TLC, %	53 ± 9
DLCO, % predicted	73 ± 22
Perfusion of non-neoplastic lung, %	56 ± 11
PPN FEV ₁	
L	0.97 ± 0.31
% predicted	32 ± 8
PPN DLCO, % predicted	41 ± 13
W _{peak}	
W	80 ± 28
% predicted	62 ± 19
ṠO _{2peak}	
mL/min	1,081 ± 292
mL/kg/min	16.6 ± 3.9
% predicted	80 ± 24

*Results are expressed as mean ± SD unless otherwise noted. RV = residual volume; TLC = total lung capacity.

Pulmonary Function Tests

Pulmonary function measurements were made within the month prior to surgery. Forced spirometry, body plethysmography, and single-breath DLCO were measured (Pulmonary Function System 1070; Medical Graphics; St. Paul, MN). Results were expressed as a percentage of the predicted values from our own equations.^{10–12} Both the PPN FEV₁ and the PPN DLCO were calculated on the basis of quantitative perfusion pulmonary scintigraphy, as described by Markos and coworkers.¹³

Exercise Testing

Initially, prior to catheterization, all patients performed an incremental (*ie*, 20 W/min), symptom-limited exercise test on a cycle ergometer (Ergotest; Jäeger; Würzburg, Germany) to determine the peak workload (W_{peak}) that they could tolerate and the level of oxygen uptake at peak exercise (ṠO_{2peak}). Subsequently, all patients had an arterial catheter (Seldicath; Plastimed; Saint-Leu-La-Forêt, France) inserted into the radial artery for blood gas measurements. In 14 patients, a triple-lumen Swan-Ganz catheter (Edwards Laboratories; Santa Ana, CA) was also placed into the pulmonary artery under pressure-wave monitoring (model M1166A; Hewlett-Packard; Boeblingen, Germany) for hemodynamic and mixed venous blood gas measurements. No differences in general characteristics and pulmonary function data existed between this subset of patients and the remaining ones.

After a resting period of 60 min, all patients performed a second exercise test. Patients with only systemic artery catheterization followed a second incremental work-rate protocol, with gas-exchange measurements performed at peak exercise. Due to

the difficulties in performing complete hemodynamic measurements at peak exercise, in the 14 patients with pulmonary artery catheterization, gas-exchange and hemodynamic measurements were performed at the end of a 4-min period of a constant work-rate equivalent to 60% of the W_{peak} . The values used for predicted exercise measurements were those of Jones et al.¹⁴ Measurements of pulmonary artery pressure (PAP) were made at the end of expiration. Alveolar-arterial oxygen pressure difference ($P[A-a]O_2$) and pulmonary vascular resistance (PVR) were calculated using standard formulas.

Anesthetic Management

Before the induction of anesthesia, patients were premedicated with midazolam (0.5 to 1 mg), and an arterial catheter (Seldicath; Plastimed) was inserted into the radial artery for blood gas and systemic arterial pressure measurements. Arterial oxygen saturation was continuously monitored throughout the intervention by means of pulse oximetry (model M1020A; Hewlett-Packard). A thoracic epidural catheter was inserted (between T8 and T9) for postoperative analgesia. General anesthesia was induced with propofol (1.5 mg/kg), fentanyl (10 μ g/kg), lidocaine (1.5 mg/kg), and vecuronium (0.1 mg/kg). An additional fentanyl IV bolus (150 μ g) was administered if necessary. Patients were intubated with a Robertshaw double-lumen endotracheal tube (Broncho-Cath; Mallinckrodt Medical; Dublin, Ireland), its correct position being confirmed by fiberoptic bronchoscopy. A triple-lumen Swan-Ganz catheter (Edwards Laboratories; Santa Ana, CA) was introduced through the right jugular vein into the pulmonary artery of the non-neoplastic (dependent) lung for hemodynamic and gas-exchange measurements (model 54S; Hewlett-Packard; Palo Alto, CA), its position being confirmed by fluoroscopy. Patients received ventilation using a standard volumetric ventilator (model VT/3; Temel; Valencia, Spain). The initial ventilator settings were the following: tidal volume (VT), 10 to 12 mL/kg; respiratory rate, 10 to 12 breaths/min; and inspiratory-to-expiratory (I:E) ratio, 1:2. During OLV, as per the study protocol, minute ventilation (\dot{V}_E) was not modified, although VT was reduced to avoid an excessive increase in airway pressure, and hence the respiratory frequency was increased in order to maintain $PaCO_2$ at approximately 35 mm Hg. Patients were studied at a fraction of inspired oxygen (FIO_2) concentration of 0.70, a level that was kept constant throughout the study. Ventilatory parameters (*ie*, inspiratory and expiratory flows, airway pressure, and flow/volume or pressure/volume loops) were continuously monitored (Capnomac Ultima monitor; Datex; Helsinki, Finland).

Modifications of the Standard Protocol

When pulmonary hypertension (*ie*, mean PAP, > 25 mm Hg) developed during the procedure, one of the following treatments was initiated, as decided by the attending anesthesiologist: nitroglycerin plus dopamine; milrinone; or inhaled nitric oxide.

A fall in arterial oxygen saturation of > 10% from baseline was treated with continuous positive airway pressure or high-frequency jet ventilation applied to the non-dependent lung. If the latter measures failed to improve hypoxemia, FIO_2 was increased to 1.0.

Intraoperative Measurements

Intraoperative measurements were taken at the following consecutive stages:

1. Closed chest, supine position, and two-lung ventilation (TLV) (baseline [BSL]);

2. Closed chest, lateral decubitus position, and TLV (LD);
3. Open chest, lateral decubitus position, OLV, before pulmonary resection, without clamping pulmonary vessels (OLV-BR);
4. Open chest, lateral decubitus position, OLV, postpulmonary resection (OLV-PR); and
5. Closed chest, supine position, and TLV (OLV of the remaining lung in the 16 patients who required pneumonectomy) [BSL-P].

Special care was taken to guarantee stable conditions for several minutes before each set of measurements. At each stage, the following measurements were performed: pulmonary and systemic hemodynamics; cardiac output (\dot{Q}); arterial and mixed venous respiratory gas measurements; \dot{V}_E ; V_T ; and plateau airway pressure (Pplat). Venous admixture (\dot{Q}_{va}/\dot{Q}_t) was calculated using the standard formula.

Statistical Analysis

The results are presented as the mean \pm SD. Student's *t* test was used to compare gas-exchange and hemodynamic variables at rest and during exercise. The χ^2 test was used for categorical variables. Repeated-measures analysis of variance was used to analyze the evolution of gas-exchange, ventilatory, and hemodynamic variables during the surgical procedure. The Pearson correlation coefficient was used to explore the relationship between preoperative and intraoperative variables, and multiple linear regression was additionally performed when appropriate. A *p* value < 0.05 was considered to be significant in all cases.

RESULTS

Patients had moderate-to-severe airflow obstruction, gas trapping, and mildly to moderately decreased DLCO values (Table 1). The predicted PPN FEV₁ was severely reduced, averaging $32 \pm 8\%$ of predicted. The following surgical interventions were performed: pneumonectomies, 16; lobectomies, 15; bilobectomies, 5; and wedge resections, 4. Twenty-four thoracotomies were right-sided, and 16 were left-sided.

Exercise Study

Exercise capacity, as measured by W_{peak} and $\dot{V}O_{2peak}$, was mildly to moderately impaired (Table 1). Blood gas and hemodynamic measurements at rest and during exercise are shown in Table 2. During exercise, gas exchange worsened mildly, as shown by the increase of both $P(A-a)O_2$ and $PaCO_2$. In the subset of patients who underwent right-heart catheterization, the PAP at rest was within normal limits and increased significantly during exercise. Yet, PVR decreased moderately during exercise. No differences in gas exchange, which was measured at rest and during exercise, were shown between this subset of patients and the remaining patients.

Intraoperative Measurements

As expected, the PaO_2/FIO_2 ratio decreased significantly during OLV, with a return toward baseline

Table 2—Gas Exchange and Pulmonary Hemodynamics at Rest and During Exercise*

Variables	Rest	Exercise
PaO ₂ , mm Hg	77 ± 9	76 ± 12
PaCO ₂ , mm Hg	38 ± 4	39 ± 5†
P(A-a)O ₂ , mm Hg	30 ± 9	36 ± 12†
P \bar{v} O ₂ , mm Hg‡	37 ± 5	29 ± 3†
PAP, mm Hg‡	19 ± 6	41 ± 11†
PCWP, mm Hg‡	6 ± 4	20 ± 12†
Qt, L/min‡	6.3 ± 1.9	11.5 ± 2.3†
PVR, dyne · s · cm ⁻⁵ ‡	170 ± 39	146 ± 52†

*Results are expressed as mean ± SD.

†p < 0.05 compared with resting conditions.

‡n = 14.

values after the reinstatement of TLV (Table 3). PaCO₂ showed a tendency to increase during OLV, an increase that was significant after resection (OLV-PR), although it remained within the normal range in the majority of patients throughout the whole surgical procedure. Mixed venous PO₂ (P \bar{v} O₂) increased when the patient was placed in the lateral decubitus position and remained at a similar level throughout the intervention. The Q_{va}/Qt increased markedly during OLV, with a return toward baseline values after the reinstatement of TLV (Table 3). The increase in Q_{va}/Qt was significantly correlated with the fall in PaO₂/FIO₂ ratio ($r = -0.72$; $p = 0.01$). Furthermore, during OLV, Q_{va}/Qt was significantly correlated with PAP ($r = 0.61$; $p < 0.0001$).

VE was kept constant during the intervention. Despite the fact that VT was reduced from 9.7 to 6.8 mL/kg during OLV (Table 3), Pplat significantly increased in this condition.

The mean PAP increased moderately during surgery, reaching the highest values during OLV. The mean Qt also increased significantly during OLV,

and PVR remained essentially unchanged during the procedure, thereby indicating that the rise in PAP resulted mainly from the increase in Qt rather than from greater vascular tone. Indeed, the increase in PAP correlated with the change in Qt during OLV (stage 3) ($r = 0.33$; $p = 0.04$). Pulmonary capillary wedge pressure (PCWP) and right atrial pressure remained unchanged throughout the intervention.

For a better understanding of the interaction between the different factors that govern gas exchange during the intervention, we analyzed separately the intraoperative course of hemodynamic and gas-exchange measurements according to the thoracotomy side (Fig 1). In patients who had undergone right thoracotomies vs left thoracotomies during OLV, the following conditions prevailed: lower PaO₂/FIO₂ (208 ± 114 vs 308 ± 135 mm Hg, respectively; $p = 0.02$); similar Q_{va}/Qt (32 ± 12 vs 28 ± 10%, respectively; $p = 0.34$); lower Qt (4.3 ± 1.4 vs 5.6 ± 1.2 L/min, respectively; $p = 0.004$); and lower P \bar{v} O₂ (46 ± 6 vs 54 ± 13 mm Hg, respectively; $p = 0.04$).

Modifications of the Standard Protocol

Fourteen patients (35%) required intraoperative pharmacologic treatment for short-term increases in PAP during OLV at stages 3 (OLV-BR) and/or 4 (OLV-PR). Nitroglycerin plus dopamine was administered to four patients, milrinone was administered to seven, and inhaled nitric oxide was administered to three. Ten patients (25%) required continuous positive airway pressure and/or an increase in the FIO₂ because of persistent arterial hypoxemia. Overall, 16 patients (40%) required these special measures to treat increases in PAP and/or hypoxemia. All these interventions were performed after measurements corresponding to stage 3 had been performed.

Table 3—Patient Variables During Thoracotomy*

Variables	BSL	LD	OLV-BR	OLV-PR	BSL-P
FIO ₂	0.73 ± 0.12	0.73 ± 0.10	0.78 ± 0.12†	0.79 ± 0.13†	0.75 ± 0.14
PaO ₂ /FIO ₂ , mm Hg	458 ± 120	470 ± 96	248 ± 131†	322 ± 128†	424 ± 116
PaCO ₂ , mm Hg	34.6 ± 5.4	33.9 ± 5.2	37.2 ± 6.6	39.7 ± 11.3†	37.8 ± 7.1
P \bar{v} O ₂ , mm Hg	46 ± 8	50 ± 9†	49 ± 10	50 ± 8†	51 ± 14
Q _{va} /Qt, %	12 ± 7	13 ± 7	30 ± 11†	25 ± 10†	15 ± 7
VE, L/min	7.9 ± 1.3	7.9 ± 1.1	7.6 ± 2.8	7.7 ± 2.2	7.6 ± 1.5
VT, mL/kg	9.7 ± 2.3	9.8 ± 2.2	6.8 ± 1.6†	7.0 ± 1.7†	8.7 ± 2.1
Pplat, cm H ₂ O	15.0 ± 4.6	16.5 ± 5.8†	20.4 ± 5.2†	18.6 ± 5.4†	17.9 ± 5.4†
PAP, mm Hg	17.6 ± 5.0	19.7 ± 4.5†	23.3 ± 4.8†	21.9 ± 5.3†	21.5 ± 5.4†
PCWP, mm Hg	10.1 ± 4.2	11.6 ± 4.3	12.4 ± 3.5	11.0 ± 4.2	11.2 ± 4.8
RAP, mm Hg	7.8 ± 4.2	7.3 ± 3.4	8.7 ± 3.6	7.3 ± 4.1	7.4 ± 3.8
PVR, dyne · s · cm ⁻⁵	158 ± 64	164 ± 65	179 ± 78	194 ± 114	187 ± 97
Qt, L/min	4.0 ± 1.2	4.2 ± 1.0	5.1 ± 1.9†	4.8 ± 1.5	4.8 ± 1.3

*Results are expressed as mean ± SD. RAP = mean right arterial pressure.

†p < 0.05 compared with BSL.

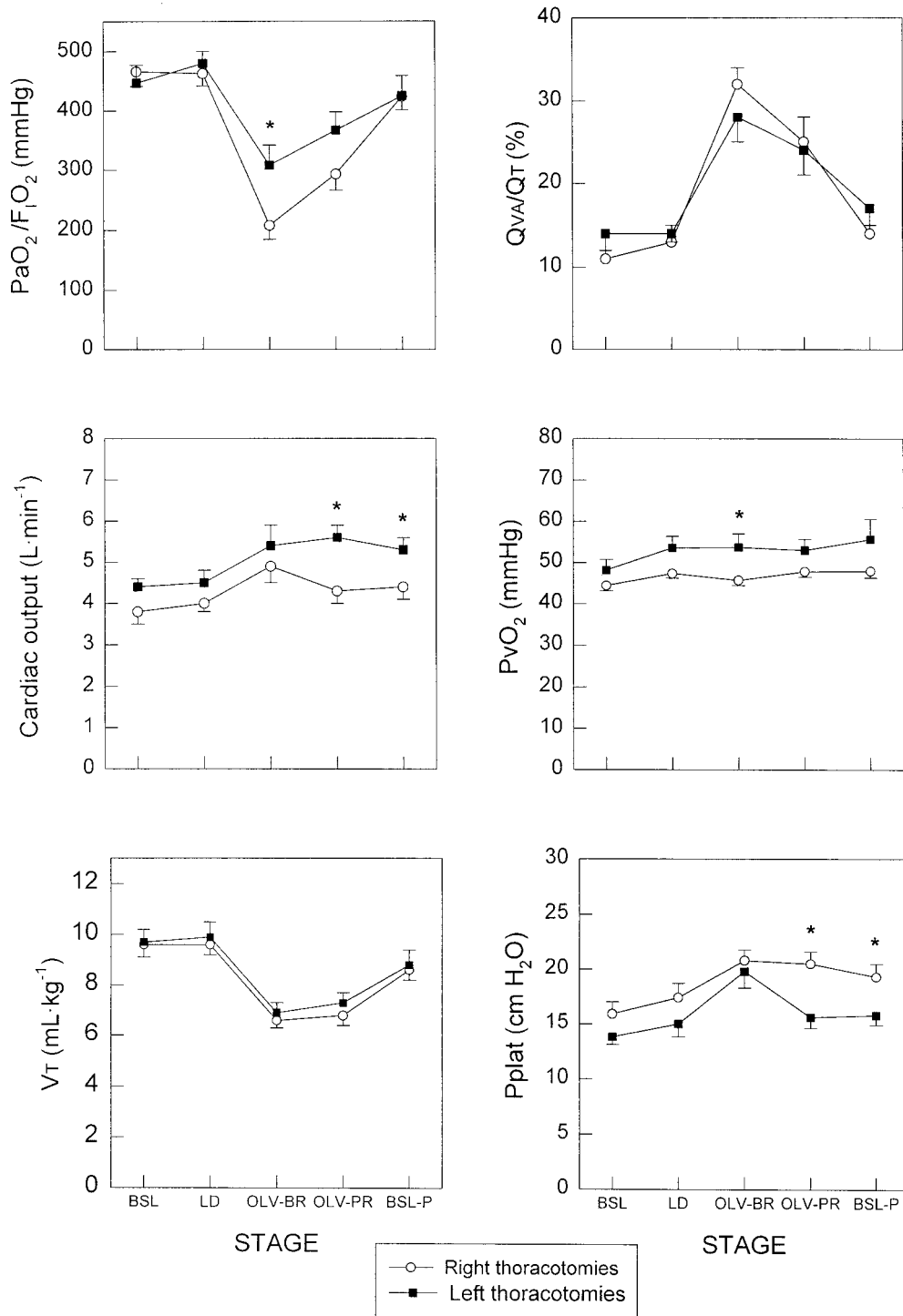


FIGURE 1. The evolution of PaO₂/F_iO₂ ratio, Q_{va}/Q_t, Q_t, P_vO₂, V_T, and P_{plat} during lung resection in patients undergoing right thoracotomies (open circles) and left thoracotomies (closed squares). * = p < 0.05 for the comparison between patients undergoing right and left thoracotomies at each stage. Values are given as mean ± SE.

Accordingly, the results obtained in stage 3 were not influenced by interventions made by the anesthesiologist. Furthermore, no differences were shown between the subset of patients who required special

measures and other patients in terms of the extent of lung resection, the side on which the thoracotomy was performed, preoperative lung function, or the response to exercise.

Relationships Between Preoperative and Intraoperative Measurements

The $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ ratio during stage 3 (OLV-BR) correlated significantly with the perfusion of the non-neoplastic lung ($r = 0.44$; $p = 0.005$) and exercise PaO_2 ($r = 0.39$; $p = 0.01$). Multiple regression analysis showed a slightly better estimation of the $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ ratio during stage 3 (OLV-BR) when both the percentage of perfusion of the non-neoplastic lung and the change in PaO_2 during exercise were taken together as covariates ($R^2 = 0.28$; $p = 0.003$). By contrast, the $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ ratio during stage 3 (OLV-BR) did not correlate with preoperative FEV_1 , DLCO, exercise capacity (*ie*, oxygen uptake level or No. of watts), or gas exchange measured at rest. The mean PAP at stage 3 (OLV-BR) correlated significantly with preoperative PAP, both at rest and during exercise (at rest, $r = 0.58$ [$p = 0.03$]; during exercise, $r = 0.57$ [$p = 0.03$]).

DISCUSSION

The results of the present study show that patients with COPD who undergo resective lung surgery develop significant gas-exchange disturbances during OLV, which are more pronounced in patients undergoing right thoracotomies. Moreover, patients with lower PaO_2 values on exertion and with reduced perfusion of their non-neoplastic lung are at the greatest risk of gas-exchange worsening during the surgical procedure.

OLV is required during resective lung surgery. Nevertheless, significant hypoxemia may develop during OLV,¹⁵⁻¹⁷ mainly due to increased intrapulmonary shunting.^{16,17} The severity of arterial hypoxemia during OLV may be reduced by hypoxic pulmonary vasoconstriction in the nonventilated lung,¹⁸ a mechanism that avoids the perfusion of poorly or nonventilated lung units. A potential consequence of hypoxic pulmonary vasoconstriction is the increase of PAP. Yet, in patients without marked preoperative impairment of lung function, OLV only produces minor elevations of PAP.¹⁹ These changes that are induced by OLV might be more pronounced in patients with COPD. First, the non-neoplastic lung is affected by diffuse abnormalities in the airways and lung parenchyma that produce ventilation-perfusion (\dot{V}/\dot{Q}) mismatching,²⁰ hence potentially precluding an adequate compensation of the fall in PaO_2 . Second, hypoxic pulmonary vasoconstriction may be altered in some COPD patients,²¹ promoting a greater perfusion through nonventilated lung units. Moreover, patients with COPD who undergo lung surgery show significant abnormalities in pulmonary arteries that may facilitate a greater increase in

PAP.²¹ Nevertheless, the magnitude of the hemodynamic and gas-exchange consequences of OLV in selected thoracotomy candidates with COPD and severely impaired pulmonary function has not been comprehensively evaluated as yet.

In our population of COPD patients, the $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ ratio decreased by 210 ± 141 mm Hg after the initiation of OLV. In two patients, PaO_2 fell to < 60 mm Hg, and a modification of ventilator settings was necessary in 25% of the patients. Worsening arterial oxygenation during OLV was the consequence of the development of increased intrapulmonary shunting and areas with low \dot{V}/\dot{Q} , as shown by a significant increase in the \dot{Q}_{va}/\dot{Q}_t , which is in agreement with previously reported^{17,19} data in nonselected thoracotomy candidates. The increase in \dot{Q}_{va}/\dot{Q}_t , together with the lower V_T during OLV, likely accounted for the mild increase in PaCO_2 observed during the procedure. Conceivably, the increase in \dot{Q}_{va}/\dot{Q}_t during OLV was partially compensated for by the parallel increase of $\dot{P}\bar{V}\text{O}_2$ that resulted from the increase in \dot{Q}_t (assuming that oxygen uptake remained constant), thus preventing a further decrease in the $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ ratio.

In a previous study²² carried out in nonselected thoracotomy candidates, only preoperative perfusion lung scans have been found to be predictive of PaO_2 during OLV. In the same study, age, sex, the side on which the operation was performed, resting PaO_2 and PaCO_2 , FEV_1 , and lung volume measurements did not correlate with oxygenation during OLV. In our study, the results of the univariate and multivariate analysis showed that patients with greater perfusion of the non-neoplastic (dependent) lung and better oxygenation during exercise tended to have less of a derangement of gas exchange during OLV. These results reinforce the interest in arterial blood gas measurements during exercise in the preoperative evaluation of these patients, as they can provide valuable information not only on postoperative morbidity and mortality,^{7,13,23} but also on intraoperative oxygenation. Accordingly, we recommend preoperative exercise testing with blood gas sampling in patients with COPD who are at high risk for lung resection (*ie*, PPN FEV_1 and/or PPN DLCO $< 40\%$ of predicted), particularly in those patients with low perfusion of the non-neoplastic lung.

In our population of COPD patients, PAP increased by 6 ± 5 mm Hg during OLV. In 14 patients (35%), the attending anesthesiologist considered it to be necessary to administer vasodilators because mean PAP was > 25 mm Hg. It should be noted, however, that the degree of pulmonary hypertension was much greater during preoperative exercise testing than during OLV (Tables 2, 3). Moreover, such an increase in PAP during OLV likely was due to the

increase in \dot{Q}_t , since PVR did not increase significantly during the intervention, thus indicating that the slope of the pressure-flow relationship did not change. Nevertheless, we cannot exclude that some increase in vascular tone in the nonventilated lung due to hypoxic vasoconstriction also could play a part in the development of pulmonary hypertension. A potential explanation for the increase in \dot{Q}_t could be the decrease of intrathoracic pressure that resulted from thorax aperture, which might minimize the effect of alveolar pressure on ventricular filling. This suggestion is in agreement with the previous finding of an increase in \dot{Q}_t following pleurotomy.^{19,24} Pharmacologic interventions to treat pulmonary hypertension can be ruled out as the mechanism for the increase in \dot{Q}_t , since its change from stage 1 to stage 3 was similar in patients who did and did not receive pharmacologic interventions ($p = 0.88$).

Taking into account the aforementioned, the sequence of events during OLV and thorax aperture with the patient in the lateral decubitus position would be as follows: the initiation of OLV with the collapse of the nondependent lung would result in an increase in \dot{Q}_{va}/\dot{Q}_t with a consequent fall of P_{aO_2} ; opening the thoracic cage would allow greater left ventricular filling and, hence, would increase \dot{Q}_t , accounting for the rise in PAP during OLV. Although the preoperative PAP was significantly correlated with the intraoperative PAP, and given the low degree of pulmonary hypertension observed during the surgical procedure, we think that the preoperative assessment of pulmonary hemodynamics does not provide valuable information for the intraoperative management of these patients. Consequently, we do not recommend right-heart catheterization in the preoperative evaluation of these patients.

The analysis of the intraoperative course according to the thoracotomy side shows that the fall in the P_{aO_2}/F_{IO_2} ratio during OLV was more pronounced in right thoracotomies, when the left lung was in the dependent position (Fig 1). However, \dot{Q}_{va}/\dot{Q}_t for patients during OLV was similar during right and left thoracotomies, indicating that lung collapse led to a similar degree of intrapulmonary shunting and/or \dot{V}/\dot{Q} mismatching, irrespective of the side on which the thoracotomy had been performed. Interestingly, $P\bar{V}O_2$ during OLV was significantly lower in patients undergoing right thoracotomies. Such a difference in $P\bar{V}O_2$ may explain why the P_{aO_2}/F_{IO_2} ratio was also lower in patients who underwent right thoracotomies, despite the fact that the magnitude of intrapulmonary shunting was similar. Presumably, the lower $P\bar{V}O_2$ in right thoracotomy patients resulted from a lower increase in \dot{Q}_t compared with left thoracotomy patients (Fig 1). We hypothesize that the heart might suffer greater compression by the lung, mediasti-

num, and abdominal content in right thoracotomies, when left hemithorax is placed down, thereby limiting the increase of \dot{Q}_t that takes place when opening the thoracic cage. This suggestion is supported by the finding of higher airway pressures in this position (right thoracotomies) during OLV (Fig 1). As shown in Figure 1, in our series, VT did not differ between patients undergoing right and left thoracotomies. These findings suggest that right thoracotomies produce greater impairment of gas exchange, essentially due to the impact of higher external pressure on the heart function. Although some investigators²⁵ have not found differences in oxygenation between patients undergoing right and left thoracotomies who have COPD, our findings are in agreement with those of Katz and coworkers,²⁶ who reported a profound decrease in P_{aO_2} during OLV of the left lung, but not during OLV of the right lung, in the course of endoscopic transthoracic sympathectomies in a series of young patients without cardiorespiratory disease.

In summary, our results, obtained in a selected population of candidates for lung resection with moderate-to-severe COPD, show that significant worsening of pulmonary gas exchange takes place during OLV and that this worsening is more marked in patients undergoing right thoracotomies. Since gas-exchange impairment during lung resection appears to be more pronounced in patients with lower P_{aO_2} values during exercise and with lower perfusion of the non-neoplastic lung, we recommend exercise testing with arterial blood gas measurements in the preoperative assessment of high-risk COPD patients, particularly in those patients with less perfusion of the non-neoplastic lung, as that procedure can be of help in identifying those patients who are at the highest risk for hypoxemia during the surgical procedure. Furthermore, our results show the important role played by extrapulmonary factors in modulating P_{aO_2} values during OLV, especially by \dot{Q}_t . In this respect, we consider that intraoperative monitoring of pulmonary hemodynamics and \dot{Q}_t might be useful in patients who are at the greatest risk of an adverse intraoperative course (eg, those with reduced perfusion of the non-neoplastic lung and exercise-induced hypoxemia), especially in patients undergoing right thoracotomies when the left lung will be placed in the dependent position.

ACKNOWLEDGMENT: The authors thank the staff of the Department of Thoracic Surgery.

REFERENCES

- 1 Legge JS, Palmer KNV. Pulmonary function in bronchogenic carcinoma. *Thorax* 1973; 28:588–591
- 2 Olsen GN, Block AJ, Swenson EW, et al. Pulmonary function

- evaluation of the lung resection candidate: a prospective study. *Am Rev Respir Dis* 1975; 111:379–387
- 3 Cerfolio RJ, Allen MS, Trastek VF, et al. Lung resection in patients with compromised pulmonary function. *Ann Thorac Surg* 1996; 62:348–351
 - 4 Smith TP, Kinasewitz GT, Tucker WY, et al. Exercise capacity as a predictor of post-thoracotomy morbidity. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129:730–734
 - 5 Zibrak JD, O'Donnell CR, Marton KI. Preoperative pulmonary function testing. *Ann Intern Med* 1990; 112:793–794
 - 6 Olsen GN, Weiman DS, Bolton JWR, et al. Submaximal invasive exercise testing and quantitative lung scanning in the evaluation for tolerance of lung resection. *Chest* 1989; 95: 267–273
 - 7 Ribas J, Díaz O, Barberà JA, et al. Invasive exercise testing in the evaluation of patients at a high-risk for lung resection. *Eur Respir J* 1998; 12:1429–1435
 - 8 De Hoyos A, Demajo W, Snell G, et al. Preoperative prediction for the use of cardiopulmonary bypass in lung transplantation. *Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106:787–796
 - 9 Gilbreth EM, Weisman IM. Role of exercise stress testing in preoperative evaluation of patients for lung resection. *Clin Chest Med* 1994; 15:389–403
 - 10 Roca J, Sanchis J, Agustí-Vidal A, et al. Spirometric reference values for a Mediterranean population. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1986; 22:217–224
 - 11 Roca J, Rodríguez-Roisin R, Cobo E, et al. Single-breath carbon monoxide diffusing capacity prediction equations from a Mediterranean population. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:1026–1032
 - 12 Roca J, Burgos F, Barberà JA, et al. Prediction equations for plethysmographic lung volumes. *Respir Med* 1998; 92:454–460
 - 13 Markos J, Mullan BP, Hillman DR, et al. Preoperative assessment as a predictor of mortality and morbidity after lung resection. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:902–910
 - 14 Jones NL, Makrides L, Hitchcock C, et al. Normal standards for an incremental progressive cycle ergometer test. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131:700–708
 - 15 Thomson DF, Campbell D. Changes in arterial oxygen tension during one-lung anesthesia. *Br J Anaesth* 1973; 45:611–616
 - 16 Kerr JH, Crampton Smith A, Prys-Roberts C, et al. Observations during endobronchial anesthesia, II: Oxygenation. *Br J Anaesth* 1974; 46:84–92
 - 17 Fiser WP, Friday CD, Read RC. Changes in arterial oxygenation and pulmonary shunt during thoracotomy with endobronchial anesthesia. *Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 83:523–531
 - 18 Benumof JL. Mechanisms of decreased blood flow to atelectatic lung. *J Appl Physiol* 1979; 46:1047–1048
 - 19 Malmkvist G, Fletcher R, Nordström L, et al. Effects of lung surgery and one-lung ventilation on pulmonary arterial pressure, venous admixture and immediate postoperative lung function. *Br J Anaesth* 1989; 63:696–701
 - 20 Barberà JA, Ramírez J, Roca J, et al. Lung structure and gas exchange in mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:895–901
 - 21 Barberà JA, Riverola A, Roca J, et al. Pulmonary vascular abnormalities and ventilation-perfusion relationships in mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:423–429
 - 22 Hurford WE, Kolker AC, Strauss HW. The use of ventilation/perfusion lung scans to predict oxygenation during one-lung anesthesia. *Anesthesiology* 1987; 67:841–844
 - 23 Pierce RJ, Copland JM, Sharpe K, et al. Preoperative risk evaluation for lung cancer resection: predicted postoperative product as a predictor of surgical mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:947–955
 - 24 Werner O, Malmkvist G, Beckman A, et al. Gas exchange and hemodynamics during thoracotomy. *Br J Anaesth* 1984; 56: 1343–1349
 - 25 Bardoczky GI, Szegedi LL, d'Hollander AA, et al. Two-lung and one-lung ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the effects of position and F_{IO_2} . *Anesth Analg* 2000; 90:35–41
 - 26 Katz Y, Zisman E, Isserles SA, et al. Left, but not right, one-lung ventilation causes hypoxemia during endoscopic transthoracic sympathectomy. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1996; 10:207–209

DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

5.1 Intercambio de gases y hemodinámica pulmonar durante el esfuerzo en la predicción de la morbilidad y mortalidad tras la toracotomía en pacientes con EPOC de alto riesgo

La teoría que sustenta el empleo de las pruebas de esfuerzo en la evaluación preoperatoria de los pacientes con CB es que someterían al sistema cardiopulmonar a un estrés que, en cierta medida, puede ser similar al que representa la cirugía (con toracotomía, ventilación unipulmonar y resección de parénquima). De esta manera puede valorarse la reserva cardiorespiratoria que posee el sujeto y que puede ser necesaria tras la intervención, especialmente si surgen complicaciones^{18,33}.

El primero de los estudios presentados en esta Tesis demuestra que, en pacientes de alto riesgo para la resección pulmonar, la mortalidad tras la toracotomía (6,2%) no es muy superior a la descrita en series con pacientes no seleccionados por su riesgo elevado¹¹. Estos datos indican que puede plantearse el tratamiento quirúrgico de estos pacientes con una tasa de supervivencia aceptable. La tasa de complicaciones, aunque elevada (47,7%), es asumible si tenemos en cuenta la naturaleza de la enfermedad que se intenta tratar.

5.1.1 Morbilidad

Respecto a la morbilidad, ni las variables preoperatorias de función respiratoria (espirometría, volúmenes pulmonares y DLCO) ni las variables previstas postneumonectomía (FEV₁ppn y DLCOppn) resultaron útiles en la predicción de complicaciones postoperatorias. Únicamente, el FEV₁ corregido por la perfusión del pulmón neoplásico y por la cantidad de parénquima pulmonar que se prevé reseca (FEV₁ppo) resultó útil en la predicción de las complicaciones respiratorias. Aunque el valor predictivo del FEV₁ppo fue moderado, tal como expresa el valor del área bajo la curva ROC (0,66), este dato enfatiza la relevancia de la cantidad de parénquima pulmonar reseca en el desarrollo de complicaciones y da soporte a la práctica habitual de realizar la menor resección posible que tenga sentido desde el punto de

vista oncológico. Cabe destacar, que en la serie presentada en el primer estudio ninguno de los pacientes sometidos a lobectomía o resecciones menos extensas falleció.

En la muestra de pacientes de riesgo presentada en el primer estudio, las variables derivadas de la prueba de esfuerzo (capacidad de esfuerzo e intercambio de gases) no resultaron útiles en la predicción de la morbilidad postoperatoria. Concretamente, uno de los parámetros más citados en la literatura, la capacidad de esfuerzo expresada como $\dot{V} O_2$ pico, no discriminó entre pacientes con y sin complicaciones. Aunque algunos estudios en pacientes no seleccionados^{43-46,59} han demostrado que el $\dot{V} O_2$ pico podría ser útil en la predicción de la morbilidad y mortalidad postoperatorias, estudios realizados específicamente en pacientes con riesgo incrementado han proporcionado resultados contradictorios^{21,34,48-51}. Esta discrepancia podría explicarse por el hecho de que el $\dot{V} O_2$ guarda relación con el estado funcional del paciente, especialmente con el FEV₁. Por lo tanto, la selección de los pacientes en base al valor del FEV₁ comporta que el valor del $\dot{V} O_2$ sea parecido y, por lo tanto, no aporte más información de la que ya proporciona el FEV₁.

La hemodinámica pulmonar, tanto en reposo como durante el esfuerzo, no aportó información útil en la predicción de la morbilidad postoperatoria. En general, la muestra de pacientes incluidos en el primer estudio posee una buena reserva cardiovascular y una respuesta hemodinámica frente al ejercicio bastante homogénea. Estos hechos explicarían el porqué no se encontraron diferencias significativas entre pacientes con y sin complicaciones. Como dato a destacar, se objetivó una tendencia a un gasto cardíaco durante el ejercicio más bajo en los pacientes con complicaciones, aunque sin alcanzar la significación estadística. De cualquier modo, de los resultados del primer estudio se deduce que no está justificado el estudio hemodinámico pulmonar preoperatorio en estos pacientes a fin de valorar el riesgo de morbilidad postoperatoria.

5.1.2 Mortalidad

La información que proporciona el primer estudio referente a la mortalidad postquirúrgica resulta bastante más relevante que los datos sobre morbilidad. En este sentido, el FEV₁ppo, además de su poder predictivo de complicaciones, también resulta útil en la predicción de la mortalidad postquirúrgica. Además, la DLCOppo, que no mostró diferencias entre pacientes con y sin complicaciones, si que resultó ser significativamente más baja en los pacientes fallecidos que en aquellos que sobrevivieron a la cirugía. Los resultados del primer estudio avalan el valor del producto de estas dos variables (FEV₁ppo y DLCOppo), conocido como PPP²⁶, que fue significativamente inferior en los pacientes que fallecieron.

Aunque la capacidad de esfuerzo ($\dot{V} O_2$ pico) no aportó información útil en la predicción de la mortalidad postquirúrgica, si que hubo diferencias significativas en el intercambio de gases durante el ejercicio entre los pacientes que fallecieron y los supervivientes. En concreto, los pacientes fallecidos sufrieron un mayor descenso de la PaO₂ durante el esfuerzo que los que no fallecieron. Este dato está en consonancia con estudios previos que han demostrado que un descenso de la saturación de la oxihemoglobina con el ejercicio, medido mediante oximetría transcutánea, resultaría útil en la predicción de complicaciones^{19,26}, enfatizando el interés del estudio del intercambio de gases durante el ejercicio en pacientes de riesgo elevado. Si consideramos que el comportamiento de los gases sanguíneos durante el ejercicio no es predecible a partir de las pruebas funcionales respiratorias convencionales y que la oximetría transcutánea proporciona información poco fiable sobre la saturación arterial real de O₂ durante el esfuerzo⁶⁰, creemos que está justificada la colocación de un catéter arterial para la medición de los gases sanguíneos durante el ejercicio en estos pacientes. Un mayor descenso de la PaO₂ durante el esfuerzo permitiría identificar a un subgrupo de pacientes con mayor riesgo de mortalidad entre aquellos con un FEV₁ppo más bajo.

Tal como sucedió con la morbilidad, el estudio hemodinámico de estos pacientes no proporcionó información útil para la predicción de la mortalidad postquirúrgica, hecho que tampoco avala la realización de este tipo de estudios dentro de la valoración preoperatoria de los pacientes con CB y EPOC subyacente.

5.2 Evolución intraoperatoria del intercambio de gases y de las variables hemodinámicas durante la toracotomía con resección pulmonar en pacientes con EPOC y riesgo incrementado

5.2.1 Intercambio de gases

La cirugía de resección pulmonar requiere períodos de ventilación unipulmonar (VUP). En muchos casos, la VUP ocasiona una hipoxemia significativa²⁸⁻³⁰, debida principalmente a un incremento del shunt intrapulmonar^{29,30}. La magnitud de la hipoxemia durante la VUP se ve reducida por la vasoconstricción pulmonar hipóxica del pulmón no ventilado⁶¹. En la muestra de pacientes con EPOC incluida en el segundo estudio, la relación PaO₂/fracción inspiratoria de O₂ (FIO₂) disminuyó 210 ± 141 mmHg tras el inicio de la VUP. Este deterioro de la oxigenación durante la VUP se produjo como consecuencia del desarrollo de shunt intrapulmonar y de áreas con cocientes ventilación/perfusión bajos, tal como se demuestra por un incremento significativo de la mezcla venosa (\dot{Q}_{VA}/\dot{Q}_T). Este dato está en consonancia con estudios previos realizados en pacientes no seleccionados^{30,62}. Posiblemente, el incremento en la \dot{Q}_{VA}/\dot{Q}_T durante la VUP fue compensado parcialmente por el incremento paralelo de la PO₂ en sangre venosa mixta (PVO₂), resultante del incremento del gasto cardíaco (\dot{Q}_T), amortiguando de esta manera el descenso de la relación PaO₂/FIO₂.

El análisis del curso intraoperatorio según el lado de la toracotomía muestra que la caída de la relación PaO₂/FIO₂ durante la VUP fue más pronunciada en las toracotomías derechas, cuando el pulmón izquierdo estaba situado en posición declive. Si consideramos que la

\dot{Q}_{VA}/\dot{Q}_T durante la VUP fue similar en las toracotomías derechas e izquierdas (es decir, el colapso pulmonar provocó un grado similar de shunt intrapulmonar y/o de desequilibrio en las relaciones ventilación/perfusión independientemente del lado de la toracotomía), debería existir otro factor responsable de esta diferencia en la caída de la relación PaO_2/FiO_2 . Es probable que este factor sea una PvO_2 más baja durante la VUP en las toracotomías derechas. Posiblemente, esta PvO_2 más baja en las toracotomías derechas resultaría de un menor incremento del \dot{Q}_T en comparación con las toracotomías izquierdas. Se postula que el corazón podría sufrir una mayor compresión por parte de las estructuras anatómicas vecinas en las toracotomías derechas, cuando el hemitórax izquierdo está en posición declive, limitándose de esta manera el incremento del \dot{Q}_T que tiene lugar al abrir la caja torácica. Esta hipótesis se ve apoyada por el hallazgo de presiones en la vía aérea más altas durante la VUP en las toracotomías derechas. Todos estos hechos indican que las toracotomías derechas provocan un mayor deterioro del intercambio de gases, principalmente debido al impacto de una mayor presión externa sobre la función cardíaca.

5.2.2 Hemodinámica pulmonar

En pacientes sin un deterioro importante de la función pulmonar preoperatoria, la VUP únicamente ocasiona pequeños incrementos de la presión arterial pulmonar media (PAP)⁶². Sin embargo, los pacientes con EPOC que van a someterse a cirugía de resección pulmonar presentan anomalías significativas en las arterias pulmonares que podrían favorecer un mayor incremento de la PAP⁶³. A pesar de este hecho, no se han investigado de forma selectiva las consecuencias hemodinámicas de la VUP en pacientes con EPOC y una alteración significativa de la función pulmonar. En la muestra de pacientes con EPOC incluida en el segundo estudio, la PAP sufrió un incremento de 6 ± 5 mmHg durante la VUP, probablemente ocasionado por el aumento del \dot{Q}_T , ya que la PVR no se incrementó de forma significativa

durante la intervención. Una explicación potencial para el incremento del \dot{Q}_T sería que la disminución de la presión intratorácica provocada por la apertura del tórax podría minimizar el efecto de la presión alveolar sobre el llenado ventricular. Esta hipótesis está en consonancia con trabajos previos que objetivan un incremento del \dot{Q}_T tras la pleurotomía^{62,64}. La secuencia de acontecimientos durante la VUP y la apertura del tórax con el paciente en decúbito lateral sería la siguiente: el inicio de la VUP con el consiguiente colapso del pulmón neoplásico (situado en posición no declive) ocasionaría un incremento de la \dot{Q}_{VA}/\dot{Q}_T y la caída secundaria de la PaO_2 ; la apertura de la caja torácica permitiría un mayor llenado ventricular izquierdo y un aumento del \dot{Q}_T (menor en las toracotomías derechas debido al impacto de una mayor presión externa sobre la función cardíaca), que sería el responsable del incremento de la PAP durante la VUP. Como se ha postulado anteriormente, el aumento de la PVO_2 resultante del incremento del \dot{Q}_T amortiguaría el descenso de la PaO_2 provocado por la VUP.

5.3 Utilidad de las variables preoperatorias, especialmente las derivadas de la prueba de esfuerzo, en la predicción del curso intraoperatorio de pacientes con EPOC y CB

El segundo estudio incluido en esta Tesis resulta novedoso en el sentido de intentar relacionar la información recogida en el estudio funcional preoperatorio (con prueba de esfuerzo incluida) con los eventos hemodinámicos y las alteraciones del intercambio de gases durante la toracotomía con VUP en pacientes con EPOC. En un estudio previo, realizado en pacientes no seleccionados, únicamente la gammagrafía pulmonar de perfusión cuantificada tuvo poder predictivo de la PaO_2 durante la VUP³¹. En ese mismo estudio, el resto de variables preoperatorias, entre las que merecen destacarse el FEV_1 y la gasometría arterial

realizada en reposo, no correlacionaron con la PaO₂ durante la VUP³¹. Debe subrayarse que ese estudio³¹ no incluía variables obtenidas durante el esfuerzo.

En la muestra de pacientes del segundo estudio, la PAP preoperatoria (tanto en reposo como durante el esfuerzo) correlacionó significativamente con la PAP intraoperatoria durante la VUP. Sin embargo, si consideramos que el grado de hipertensión pulmonar durante la cirugía es muy moderado, llegamos a la conclusión de que el estudio hemodinámico preoperatorio no aporta información relevante para el manejo de estos pacientes, por lo que no sería recomendable incluirlo en la evaluación preoperatoria de los mismos. De hecho, el grado de hipertensión pulmonar alcanzado durante la prueba de esfuerzo fue bastante superior al observado durante la cirugía.

En el segundo estudio incluido en la presente Tesis Doctoral, la relación PaO₂/FIO₂ durante la VUP correlacionó significativamente con la perfusión del pulmón no neoplásico y con la PaO₂ durante el esfuerzo. Los pacientes con una mayor perfusión del pulmón no neoplásico (que es el responsable del intercambio de gases durante la VUP) y con una mayor PaO₂ durante el esfuerzo sufrieron un menor deterioro del intercambio de gases durante la VUP (relación PaO₂/FIO₂ más elevada). La información derivada de este estudio es relevante, ya que por primera vez se objetiva una relación entre una variable derivada de la prueba de esfuerzo y el comportamiento del intercambio de gases durante la toracotomía con VUP. Estos datos resaltan el interés del estudio del intercambio de gases durante el esfuerzo en la valoración preoperatoria de estos pacientes, ya que además de proporcionar información sobre la morbilidad y mortalidad postoperatorias^{19,26}, proporciona información sobre la oxigenación durante la VUP. En base a estos resultados, podría recomendarse la prueba de esfuerzo preoperatoria con medición del intercambio de gases en pacientes con EPOC y riesgo incrementado, especialmente en aquellos casos con una perfusión reducida del pulmón no neoplásico.

Teniendo en cuenta la información proporcionada por el segundo estudio, la monitorización hemodinámica intraoperatoria y del \dot{Q}_T podría estar indicada en los casos con mayor riesgo de eventos adversos durante la cirugía, es decir, aquellos pacientes con un descenso de la PaO_2 durante el esfuerzo y con una reducción de la perfusión del pulmón no neoplásico, especialmente si van a someterse a una toracotomía derecha.

CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

1. En pacientes con carcinoma broncogénico y riesgo quirúrgico incrementado:
 - A. La única variable con poder predictivo de morbilidad es el FEV₁ corregido por la perfusión del pulmón neoplásico y por la cantidad de parénquima que se prevé reseca (FEV₁ppo). Los pacientes con un menor FEV₁ppo tendrían un mayor riesgo de complicaciones postquirúrgicas.
 - B. Un FEV₁ppo y una DLCOppo más bajos y un descenso de la PaO₂ durante el esfuerzo se asocian a un mayor riesgo de mortalidad postquirúrgica.
 - C. El estudio hemodinámico (tanto en reposo como durante el esfuerzo) no aporta información útil en la predicción de la morbilidad y mortalidad postquirúrgicas.

2. En pacientes con carcinoma broncogénico y EPOC:
 - A. La instauración de la VUP provoca un marcado deterioro del intercambio de gases, tal como refleja la caída de la relación PaO₂/FIO₂, que es más pronunciada en las toracotomías derechas.
 - B. La caída de la PaO₂ es amortiguada por el incremento de la PVO₂ resultante del aumento del \dot{Q}_T provocado por la apertura del tórax.
 - C. El incremento del \dot{Q}_T es menor en las toracotomías derechas, presumiblemente debido a la mayor presión externa sobre las cavidades cardíacas cuando el lado izquierdo está en posición declive.
 - D. La instauración de la VUP provoca un incremento moderado de la PAP, que es debido principalmente al incremento del \dot{Q}_T , ya que la PVR no se modifica durante la intervención.

- E. El deterioro del intercambio de gases durante la VUP es más pronunciado en aquellos pacientes con una menor PaO_2 durante el esfuerzo y con una menor perfusión del pulmón no neoplásico.

IMPLICACIONES CLÍNICAS

7. IMPLICACIONES CLÍNICAS

1. La prueba de esfuerzo cardiopulmonar con medición del intercambio de gases estaría indicada en pacientes con EPOC y CB en estadio resecable con riesgo quirúrgico incrementado, definido en función de un mayor deterioro del FEV₁ppo y/o de la DLCOppo. En estos pacientes no estaría indicado el estudio hemodinámico, pues no aporta información útil para su manejo.
2. La prueba de esfuerzo preoperatoria con medición del intercambio de gases sería útil para identificar a aquellos pacientes con un mayor riesgo de hipoxemia durante la VUP.
3. La monitorización hemodinámica intraoperatoria podría estar indicada en aquellos pacientes con un mayor riesgo de sufrir un curso intraoperatorio adverso, es decir, aquellos con una menor PaO₂ durante el esfuerzo y con una reducción de la perfusión del pulmón no neoplásico, especialmente si van a someterse a una toracotomía derecha.

BIBLIOGRAFÍA

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Murray CJL, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1269-76.
2. Shields TW. Surgical therapy for carcinoma of the lung. *Clin Chest Med* 1993; 14: 121-47.
3. Sánchez de Cos J. Tratamiento actual del carcinoma broncopulmonar no microcítico y nueva clasificación TNM. *Arch Bronconeumol* 1999; 35: 94-6.
4. Legge JS, Palmer KNV. Pulmonary function in bronchogenic carcinoma. *Thorax* 1973; 28: 588-91.
5. Bolliger CT, Jordan P, Solèr M, et al. Pulmonary function and exercise capacity after lung resection. *Eur Respir J* 1996; 97: 415-21.
6. Olsen GN, Block AJ, Swenson EW, et al. Pulmonary function evaluation of the lung resection candidate: a prospective study. *Am Rev Respir Dis* 1975; 111: 379-87.
7. Cerfolio RJ, Allen MS, Trastek VF, et al. Lung resection in patients with compromised pulmonary function. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 348-51.
8. Cooper JD, Trulock EP, Triantafillou AN, et al. Bilateral pneumonectomy (volume reduction) for chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109: 106-16.
9. McKenna RJ Jr, Fischel RJ, Brenner M, et al. Combined operations for lung volume reduction surgery and lung cancer. *Chest* 1996; 110: 885-8.
10. Mentzer SJ, Swanson SJ. Treatment of patients with lung cancer and severe emphysema. *Chest* 1999; 116: 477S-9S.
11. Damhuis RAM, Schütte PR. Resection rates and postoperative mortality in 7.899 patients with lung cancer. *Eur Respir J* 1996; 9: 7-10.

12. Boushy SF, Billig DM, North LB, et al. Clinical course related to preoperative and postoperative pulmonary function in patients with bronchogenic carcinoma. *Chest* 1971; 59: 383-91.
13. Miller JI. Physiologic evaluation of pulmonary function in the candidate for lung resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105: 347-52.
14. Weiss W. Operative mortality and five-year survival rates in men with bronchogenic carcinoma. *Chest* 1974; 66: 483-7.
15. Wahi R, McMurtrey MJ, DeCaro LF, et al. Determinants of perioperative morbidity and mortality after pneumonectomy. *Ann Thorac Surg* 1989; 48: 33-7.
- 16- Nagasaki F, Flehinger BJ, Martini N. Complications of surgery in the treatment of carcinoma of the lung. *Chest* 1982; 82: 25-9.
17. De Perrot M, Licker M, Reymond MA, et al. Influence of age on operative mortality and long-term survival after lung resection for bronchogenic carcinoma. *Eur Respir J* 1999; 14: 419-22.
18. Bolliger CT, Perruchoud AP. Functional evaluation of the lung resection candidate. *Eur Respir J* 1998; 11: 198-212.
19. Markos J, Mullan BP, Hillman DR, et al. Preoperative assessment as a predictor of mortality and morbidity after lung resection. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 902-10.
20. Wyser C, Stulz P, Solèr M, et al. Prospective evaluation of an algorithm for the functional assessment of lung resection candidates. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1450-6.
21. Pate P, Tenholder MF, Griffin JP, et al. Preoperative assessment of the high-risk patient for lung resection. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 1494-500.
22. Boysen PG, Block AJ, Moulder PV. Relationship between preoperative pulmonary function tests and complications after thoracotomy. *Surg Gynecol Obstetr* 1981; 52: 813-5.

23. Ferguson MK, Little L, Rizzo L, et al. Diffusing capacity predicts morbidity and mortality after pulmonary resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 86: 894-900.
24. Uramoto H, Nakanishi R, Fujino Y, et al. Prediction of pulmonary complications after a lobectomy in patients with non-small cell lung cancer. *Thorax* 2001; 56: 59-61.
25. Olsen GN, Block AJ, Tobias JA. Prediction of post-pneumonectomy pulmonary function using quantitative macroaggregate lung scanning. *Chest* 1974; 66: 13-6.
26. Pierce RJ, Copland JM, Sharpe K, et al. Preoperative risk evaluation for lung cancer resection: predicted postoperative product as a predictor of surgical mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 947-55.
27. Corris PA, Ellis DA, Hawkins T, et al. Use of radionuclide scanning in the preoperative estimation of pulmonary function after pneumonectomy. *Thorax* 1987; 42: 285-91.
28. Thomson DF, Campbell D. Changes in arterial oxygen tension during one-lung anaesthesia. *Br J Anaesth* 1973; 45: 611-6.
29. Kerr JH, Crampton Smith A, Prys-Roberts C, et al. Observations during endobronchial anaesthesia. II: Oxygenation. *Br J Anaesth* 1974; 46: 84-92.
30. Fiser WP, Friday CD, Read RC. Changes in arterial oxygenation and pulmonary shunt during thoracotomy with endobronchial anesthesia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 83: 523-31.
31. Hurford WE, Kolker AC, Stauss HW. The use of ventilation/perfusion lung scans to predict oxygenation during one-lung anesthesia. *Anesthesiology* 1987; 67: 841-4.
32. Mittman C, Bruderman I. Lung cancer: to operate or not? *Am Rev Respir Dis* 1977; 116: 477-96.
33. Marshall MC, Olsen GN. The physiologic evaluation of the lung resection candidate. *Clin Chest Med* 1993; 14: 305-20.

34. Morice RC, Peters EJ, Ryan MB, et al. Exercise testing in the evaluation of patients at high risk for complications from lung resection. *Chest* 1992; 101: 356-61.
35. Kearney DJ, Lee TH, Reilly JJ, et al. Assessment of operative risk in patients undergoing lung resection: importance of predicted pulmonary function. *Chest* 1994; 105: 753-9.
36. American College of Chest Physicians. Preoperative pulmonary function testing. *Ann Intern Med* 1990; 112: 793-4.
37. Roca J, Burgos F, Casan P, et al. Recomendaciones SEPAR. Normativa sobre la prueba de ejercicio cardiopulmonar. Barcelona: Doyma, 1999.
38. Folgering H, Palange P, Anderson S. Clinical exercise testing with reference to lung diseases: indications and protocols. *Eur Respir Mon* 1997; 6: 51-71.
39. Bagg LR. The 12 min walking distance; its use in the preoperative assessment of patients with bronchial carcinoma before lung resection. *Respiration* 1984; 46: 342-5.
40. McGavin CR, Rupta SP, McHardy GJR. Twelve-minute walking test for assessing disability in chronic bronchitis. *BMJ* 1976; 1: 822-3.
41. Eugene J, Brown SE, Light RW, et al. Maximum oxygen consumption: a physiologic guide to pulmonary resection. *Surg Forum* 1982; 33: 260-2.
42. Colman NC, Schraufnagel DE, Rivington RN, et al. Exercise testing in evaluation of patients for lung resection. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125: 604-6.
43. Smith TP, Kinasewitz GT, Tucker WY, et al. Exercise capacity as a predictor of post-thoracotomy morbidity. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: 730-4.
44. Bechara D, Wetstein L. Assessment of exercise oxygen consumption as preoperative criterion for lung resection. *Ann Thorac Surg* 1987; 44: 344-9.
45. Richter Larsen K, Svendsen UG, Milman N, et al. Exercise testing in the preoperative evaluation of patients with bronchogenic carcinoma. *Eur Respir J* 1997; 10: 1559-65.

46. Epstein SK, Faling LJ, Daly BDT, et al. Predicting complications after pulmonary resection. Preoperative exercise testing vs. a multifactorial cardiopulmonary risk index. *Chest* 1993; 104: 694-700.
47. Brutsche MH, Spiliopoulos A, Bolliger CT, et al. Exercise capacity and extent of resection as predictors of surgical risk in lung cancer. *Eur Respir J* 2000; 15: 828-32.
48. Olsen GN, Weiman DS, Bolton JWR, et al. Submaximal invasive exercise testing and quantitative lung scanning in the evaluation for tolerance of lung resection. *Chest* 1989; 95: 267-73.
49. Holden DA, Rice TW, Stelmach K, et al. Exercise testing, 6 min walk and stair climb in the evaluation of patients at high risk of pulmonary resection. *Chest* 1992; 102: 1774-9.
50. Walsh GL, Morice RC, Putnam JB, et al. Resection of lung cancer is justified in high-risk patients selected by exercise oxygen consumption. *Ann Thorac Surg* 1994; 58: 704-11.
51. Bolliger CT, Wyser C, Roser H, et al. Lung scanning and exercise testing for the prediction of postoperative performance in lung resection candidates at increased risk for complications. *Chest* 1995; 108: 341-8.
52. Puente-Maestu L, De Lucas P, Arnedillo A, et al. Prediction of maximal oxygen uptake after thoracic surgery by radionuclide perfusion scanning. *Am Rev Respir Dis* 1994; 149: A785.
53. Ninan M, Sommers KE, Landreneau RJ, et al. Standardized exercise oximetry predicts postpneumonectomy outcome. *Ann Thorac Surg* 1997; 64: 328-33.
54. Fee HJ, Carmack Holmes E, Gewirtz HS, et al. Role of pulmonary vascular resistance measurements in preoperative evaluation of candidates for pulmonary resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978; 75: 519-24.

55. Lewis JW Jr, Bastanfar M, Gabriel F, et al. Right heart function and prediction of respiratory morbidity in patients undergoing pneumonectomy with moderately severe cardiopulmonary dysfunction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108: 169-75.
56. Bolliger CT, Solèr M, Stulz P, et al. Evaluation of high-risk lung resection candidates: pulmonary hemodynamics versus exercise testing. A series of five patients. *Respiration* 1994; 61: 181-6.
57. Traver G, Cline MG, Burrows B. Predictors of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119: 895-902.
58. De Hoyos A, Demajo W, Snell G, et al. Preoperative prediction for the use of cardiopulmonary bypass in lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106: 787-96.
59. Bolliger CT, Jordan P, Solèr M, et al. Exercise capacity as a predictor of postoperative complications in lung resection candidates. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1472-80.
60. Roca J, Whipp BJ. Clinical exercise testing with reference to lung diseases: indications, standardization and interpretation strategies. *Eur Respir J* 1997; 10: 2662-89.
61. Benumof JL. Mechanisms of decreased blood flow to atelectatic lung. *J Appl Physiol* 1979; 46: 1047-8.
62. Malmkvist G, Fletcher R, Nordström L, et al. Effects of lung surgery and one-lung ventilation on pulmonary arterial pressure, venous admixture and immediate postoperative lung function. *Br J Anaesth* 1989; 63: 696-701.
63. Barberà JA, Riverola A, Roca J, et al. Pulmonary vascular abnormalities and ventilation-perfusion relationships in mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 423-9.
64. Werner O, Malmkvist G, Beckman A, et al. Gas exchange and hemodynamics during thoracotomy. *Br J Anaesth* 1984; 56: 1343-9.