

## Consecuencias fisiopatológicas de la cirugía de reducción de volumen en pacientes con enfisema

A. de Pablo<sup>a</sup>, P. Ussetti<sup>a</sup>, P. Gámez<sup>b</sup> y A. Varela<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Neumología. Clínica Puerta de Hierro. Madrid.

<sup>b</sup>Servicio de Cirugía de Tórax. Clínica Puerta de Hierro. Madrid. España.

### Introducción

El enfisema se caracteriza por una destrucción de las paredes alveolares y un aumento anormal e irreversible de los espacios alveolares, lo que provoca hiperinsuflación, pérdida de elasticidad pulmonar y reducción de los flujos espiratorios. Como consecuencia de este cambio morfológico del pulmón se producen alteraciones estructurales en la pared torácica, principalmente sobre los músculos respiratorios.

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

Las alteraciones musculares no se centran exclusivamente en los músculos respiratorios, sino que también existe una alteración funcional en los músculos periféricos de los pacientes con enfisema, lo que se ha definido como miopatía sistémica de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica<sup>1</sup>. Estas alteraciones musculares se atribuyen a un origen multifactorial (sobrecarga mecánica, alteraciones nutricionales, consecuencia de la hipoxemia, efectos farmacológicos, etc.)<sup>2</sup>.

Las alteraciones musculares respiratorias y periféricas influyen en gran parte de los síntomas de los pacientes con enfisema, como falta de fuerza, dolor y fatiga<sup>3-5</sup>. Prueba de ello es, en parte, la escasa correlación existente entre la función pulmonar y la capacidad al ejercicio<sup>6</sup>, la calidad de vida<sup>7</sup>, la predicción de exacerbaciones graves<sup>8</sup> o la supervivencia del paciente<sup>9,10</sup>. Además, la mejoría funcional alcanzada con el tratamiento farmacológico no se acompaña de una mejoría significativa en la capacidad de ejercicio<sup>11</sup>, y la mejoría en el test de la marcha observada tras el trasplante pulmonar es muy similar en el trasplante pulmonar uni o bilateral, a pesar de una mejor función pulmonar alcanzada tras el trasplante bilateral<sup>1,12</sup>.

Ante la gran distensión pulmonar, deformación de la caja torácica y cambios morfológicos del diafragma, existentes en fases muy avanzadas del enfisema, se plantea la cirugía de reducción de volumen (CRVP), con el objetivo de disminuir la distensibilidad pulmonar, mejorar las fuerzas elásticas pulmonares<sup>13</sup>, recuperar la posición óptima del diafragma y mejorar la posición de los músculos intercostales a fin de que se incrementen las presiones inspiratorias<sup>14</sup> y se consiga una mayor contribución de los músculos abdominales<sup>15</sup>.

### Cambios fisiopatológicos tras la cirugía de reducción de volumen pulmonar

La CRVP elimina zonas de parénquima pulmonar claramente destruidas, de tal manera que disminuyen el volumen residual (VR) y la capacidad pulmonar total (TLC), y aumenta la capacidad vital (VC) y el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>)<sup>16</sup>.

Estos cambios en la mecánica pulmonar se explican por el aumento de las fuerzas elásticas del pulmón<sup>13,17,18</sup>, que se oponen a la fuerza expansiva de la pared torácica, de tal manera que disminuye la tendencia a la sobre-distensión torácica, se eleva la cúpula diafragmática (fig. 1), aumenta la zona de aposición a las costillas<sup>19</sup>, aumentan los flujos espiratorios y aumenta la conductancia inspiratoria de la vía aérea al mejorar, también, la fuerza de tracción alrededor de la vía aérea<sup>13,20-22</sup>.

Los cambios fisiopatológicos del sistema respiratorio se traducen en una mejora de la disnea y la capacidad al ejercicio<sup>23</sup>. Al favorecer la función diafragmática y reclutar todos los músculos inspiratorios, se mejora la mecánica de la respiración tanto en reposo como en ejercicio. Esta mejoría en la capacidad de ejercicio se correlaciona con la reducción del trabajo respiratorio y el aumento de la ventilación voluntaria máxima observada tras la CRVP<sup>14</sup>.

La CRVP mejora la fuerza global de los músculos inspiratorios, aumentando la presión muscular inspiratoria (PIM) y la presión transdiafragmática<sup>13,24-27</sup>. La mejoría en la función diafragmática se explica en parte porque la remodelación que experimenta la caja torácica, disminuyendo sus diámetros anteroposterior y trans-

Correspondencia: Dra. Alicia de Pablo.  
San Martín de Porres, 4. 28035 Madrid. España.

Recibido: 24-3-2003; aceptado para su publicación: 1-4-2003.

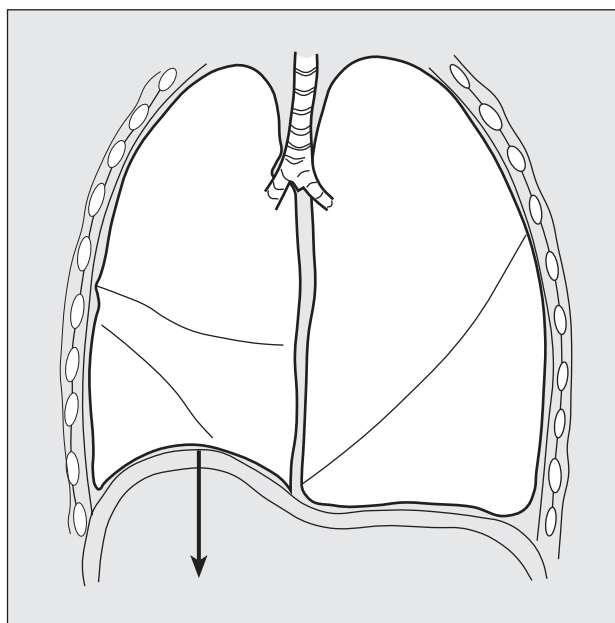


Fig. 1. La cirugía de reducción de volumen pulmonar recupera la posición de la cúpula diafragmática, descendida en los pacientes con enfisema.

verso, incrementa la longitud del diafragma, aumenta la zona vertical de este músculo, la zona de aposición a las costillas y eleva la cúpula diafragmática.

Por otra parte, la CRVP no sólo actúa modificando los músculos respiratorios, sino que puede originar modificaciones en los músculos periféricos también afectados en el paciente con enfisema. Al disminuir las demandas de flujo sanguíneo a los músculos respiratorios y mejorar el transporte de oxígeno, se mejora la función muscular periférica<sup>28</sup>. Esto puede explicar, en parte, la mejoría observada en el test de la marcha en los pacientes sometidos a CRVP, a pesar de escasa mejoría en FEV<sub>1</sub><sup>29</sup>.

### Resultados de la cirugía

Tras más de 8 años de experiencia con la CRVP, existen controversias sobre la utilidad de este tratamiento y sobre qué variables son las que mejor traducen la respuesta al mismo: FEV<sub>1</sub>, disnea, test de la marcha, etc. Tampoco existe unanimidad respecto a las variables que se deben utilizar para seleccionar a los candidatos más adecuados, morfológicas o fisiopatológicas, ni sobre el grado de mejoría que se debe exigir en cada variable

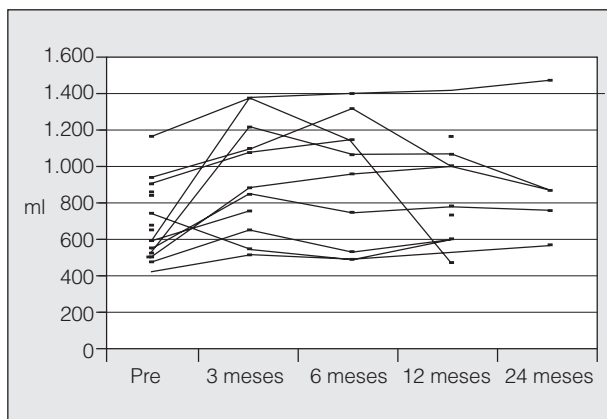


Fig. 2. Resultados de la cirugía de reducción de volumen pulmonar en la Clínica Puerta de Hierro de Madrid. Evolución del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) en cada uno de los pacientes intervenidos. Aumento medio del FEV<sub>1</sub>: 41%. Incrementos entre 86 y 871 ml.

analizada para definir que el tratamiento ha sido un éxito o un fracaso.

Las primeras publicaciones con un seguimiento a corto plazo<sup>30-34</sup> observaron un aumento del FEV<sub>1</sub> que oscilaba entre el 20 y el 70%, dependiendo de la técnica quirúrgica y las características del paciente. La mejora del FEV<sub>1</sub> se acompañó de un aumento de la tolerancia al ejercicio, junto con la disminución de la TLC y el VR (tabla I).

En nuestro grupo, la experiencia con 20 pacientes intervenidos entre 1996 y 2000 demostró un aumento significativo del FEV<sub>1</sub> (entre 86 y 871 ml) (fig. 2). El incremento superior a 200 ml se alcanzó en el 56% de los sujetos intervenidos y se mantuvo a los dos años en el 30% de los casos<sup>35</sup>. Al año de la intervención existía una mejoría significativa en la escala de disnea ( $7 \pm 1$  frente a  $3,2 \pm 1$ ;  $p < 0,005$ ) y en el test de la marcha ( $238 \pm 70$  frente a  $346 \pm 62$  m;  $p < 0,01$ ). La función pulmonar alcanza, en general, un valor máximo entre los tres y 6 meses de la intervención, pero luego disminuye con el tiempo.

Los estudios de seguimiento a largo plazo<sup>29,36-38</sup> han confirmado los beneficios clínicos y funcionales de la CRVP observados en los primeros 6 meses, a pesar del deterioro posterior de la función pulmonar. En un tercio de los casos, la mejoría funcional se mantiene más allá de los 4 años de la intervención y en los pacientes que experimentan un deterioro funcional persiste la mejoría

TABLA I  
Resultados a corto plazo de la cirugía de reducción de volumen

Serie	N.º de intervenciones	Cirugía	Enfisema	$\Delta$ FEV <sub>1</sub>	$\Delta$ 6Wtest	Disnea pre/post
Cooper (1995)	150	Esternotomía bilateral	Heterogéneo	43%	19%	2,8/1,2
Brenner (1999)	145	VATS bilateral	Heterogéneo	66%	—	3,0/1,3
Miller (1996)	53	Esternotomía bilateral	Heterogéneo	43%	32%	—
			Homogéneo			
Wakabayshy (1995)	96	VATS unilateral	—	31%	—	—
McKennan (1996)	87	VATS unilateral	Heterogéneo	31%	20%	2,9/1,9
	79	VATS bilateral	Heterogéneo	57%	35%	

VATS: videotoroscopia;  $\Delta$ : incremento; 6Wtest: test de la marcha; pre/post: precirugía/poscirugía; FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

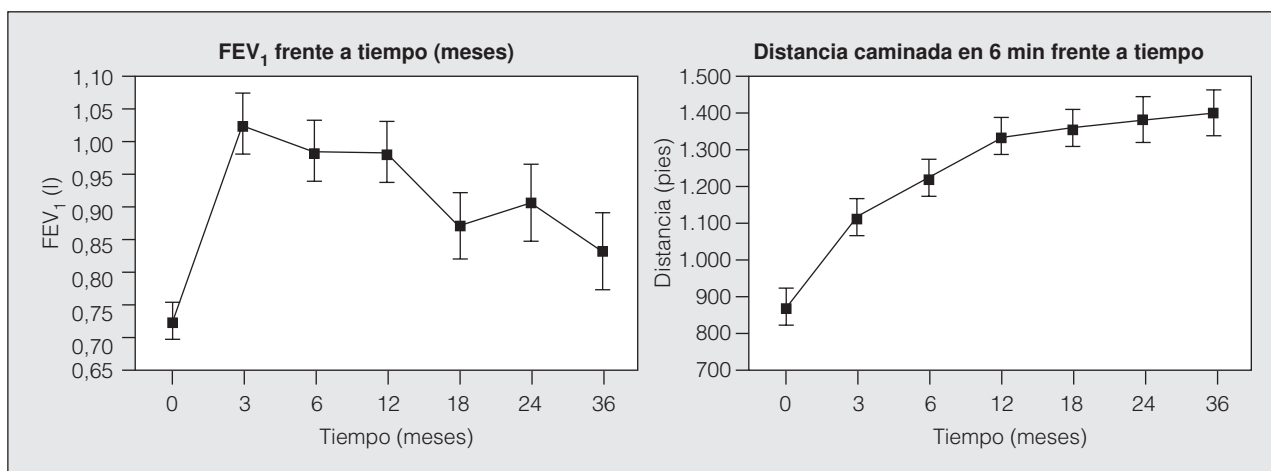


Fig. 3. Resultados en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) y en el test de la marcha con cirugía de reducción de volumen. El test de la marcha mejora a largo plazo tras la cirugía, a pesar del deterioro objetivado en la función pulmonar. (Tomada de Flaherty et al<sup>29</sup>.)

alcanzada en el test de la marcha, que incluso en algunas series aumenta con el paso del tiempo<sup>29</sup> (fig. 3). Estos datos apoyan la hipótesis de que la CRVP tiene efectos positivos en la capacidad muscular global de los pacientes enfisematosos, que son más duraderos que sobre el propio pulmón.

Aunque no existen estudios adecuadamente aleatorizados que comparen la CRVP con el tratamiento médico y rehabilitador, y por tanto no podemos hablar de evidencias sobre este tratamiento<sup>39</sup>, sí se han publicado algunos ensayos que comparan a pacientes con enfisema en tratamiento médico y sometidos a cirugía. En los pacientes intervenidos se observó una mejoría significativa del FEV<sub>1</sub> (entre el 23 y el 53%), la tolerancia al esfuerzo, la intensidad de la disnea y la calidad de vida, si bien no podemos olvidar que estos estudios incluyen a un número reducido de pacientes y el seguimiento es a corto plazo (menos de 12 meses)<sup>40-42</sup>.

El análisis detallado del funcionamiento de los músculos respiratorios en los pacientes con enfisema sometidos a CRVP muestra que a los tres meses de la intervención las presiones esofágica y gástrica han disminuido, tanto en reposo como en ejercicio<sup>14</sup>. La PIM y la presión transdiafragmática están aumentadas tras la CRVP, si se comparan con los valores medidos al finalizar el programa de rehabilitación<sup>18,26</sup>. La mejoría observada en la función muscular respiratoria es mayor en el ejercicio que en reposo<sup>18</sup>. Tanto la longitud diafragmática como su capacidad de generar presión transdiafragmática están disminuidas en pacientes con enfisema, comparados con sujetos normales. Tras la CRVP recuperan sus valores normales cuando se mide la capacidad residual funcional, aunque sigue estando disminuida la TLC<sup>43</sup>. En este mismo trabajo se observa que los cambios estructurales que la CRVP ejerce sobre la cavidad torácica se producen sólo sobre la longitud del diafragma, no sobre la posición de las costillas ni sobre las dimensiones torácicas. Esto indica que este tratamiento quirúrgico consigue una adaptación del diafragma, que mejora su capacidad de contracción, probablemente por modificación de los sarcómeros, como se ha demostrado en los primeros

trabajos experimentales sobre animales, donde tras la CRVP aumenta el número de sarcómeros del diafragma<sup>44</sup>.

Los cambios medidos en la función muscular guardan relación con los cambios clínicos observados tras la CRVP. La mejoría en la disnea se correlaciona con el descenso de la presión esofágica<sup>18</sup>. En un análisis de regresión múltiple el incremento alcanzado en la PIM es el parámetro que mejor se correlaciona con el descenso del VR. También se observa correlación entre el descenso del VR y TLC y el incremento en la longitud del diafragma, especialmente en la zona de aposición a las costillas<sup>45</sup>.

Todas estas observaciones indican que la CRVP obtiene una mayor participación de los músculos inspiratorios, especialmente del diafragma. Un funcionamiento más adecuado de los músculos respiratorios puede explicar la mejoría de la disnea y capacidad de ejercicio de los pacientes intervenidos a pesar del pequeño cambio observado en los flujos espiratorios. Sin embargo, todos los estudios realizados sobre el funcionamiento muscular incluyen a un escaso número de pacientes y sobre todo tienen un seguimiento corto, por lo que aún se desconoce si estos cambios se mantienen en el tiempo.

Los estudios sobre calidad de vida muestran mejoría en los diferentes aspectos analizados en cada cuestionario empleado<sup>46,47</sup>. Aunque la rehabilitación realizada antes de la cirugía ya consigue una mejoría en los aspectos físicos, tras la cirugía mejoran también los aspectos psicológicos y la vitalidad<sup>48</sup>. Leyerson et al<sup>49</sup> observaron que la mejoría en la calidad de vida se correlacionaba con el descenso en el cociente VR/TLC, el aumento en el consumo de oxígeno y la disminución en el uso de esteroides.

Los equipos quirúrgicos con amplia experiencia en CRVP, con más de 100 intervenciones, presentan una mortalidad operatoria entre el 0 y el 8%, principalmente debida a insuficiencia respiratoria, hemorragia quirúrgica y fugas aéreas persistentes<sup>50</sup>. Las series publicadas de mayor duración presentan una supervivencia del 96% en el primer año, del 81% en el segundo, del 69% a los

tres años, del 54% a los 4 años y del 42% al quinto año<sup>38</sup>. La mayoría de estas muertes a largo plazo se deben a fracaso respiratorio por progresión del enfisema.

### Predicción de la respuesta al tratamiento

La mejoría funcional alcanzada con la CRVP es muy variable de unos pacientes a otros, por lo que se han buscado diferentes criterios de selección de los candidatos que intenten predecir la respuesta a la cirugía. Usando criterios morfológicos, se observa una correlación positiva entre heterogeneidad del enfisema y su predominio en lóbulos superiores, con la mejoría funcional y del test de la marcha<sup>51-53</sup>. No obstante, las variables morfológicas tienen un escaso valor predictivo negativo (63%) para predecir la mejoría funcional y, siguiendo estos criterios, se descartaría la cirugía en todos los pacientes con enfisema homogéneo<sup>29</sup>. Otro problema en la selección de los candidatos es la metodología utilizada para clasificar y cuantificar la heterogeneidad del enfisema. Mientras que algunos grupos emplean la gammagrafía pulmonar de forma visual o aplicando cocientes entre la perfusión apical y basal, otros miden la heterogeneidad a partir de la tomografía axial computarizada de alta resolución<sup>53-54</sup>.

Algunos criterios funcionales, como la resistencia inspiratoria y la conductividad inspiratoria, se han relacionado con el mayor incremento del FEV<sub>1</sub> en el postoperatorio. Sin embargo, parece que la combinación de criterios morfológicos y funcionales sería mejor predictor de la respuesta al tratamiento. Así, Ingenito et al<sup>55</sup> observaron que combinando una puntuación de heterogeneidad medida por gammagrafía de perfusión junto con la conductividad de la vía aérea podían seleccionar a un subgrupo de pacientes con enfisema homogéneo y poca afectación intrínseca de vía aérea (medida por resistencia inspiratoria < 10 cmH<sub>2</sub>O/l/s) a los que la cirugía podía ofrecer un beneficio similar al observado en pacientes con enfisema heterogéneo.

El análisis inicial del Nacional Emphysema Treatment Trial (NETT), que compara tratamiento médico y rehabilitador en pacientes con enfisema con cirugía de reducción de volumen, ha identificado a un grupo de pacientes que presentan escasa mejoría y elevada mortalidad quirúrgica (16%). Los criterios de alto riesgo quirúrgico son un valor de FEV<sub>1</sub> inferior al 20% asociado a difusión de monóxido de carbono menor del 20% y/o enfisema homogéneo<sup>56</sup>. La difusión de monóxido de carbono reducida ya había sido reconocida como factor de riesgo en publicaciones anteriores<sup>57,58</sup>, sin que se hubiera confirmado en todos los casos<sup>58-60</sup>. Lo que queda reflejado en estas publicaciones es que no todos los pacientes con enfisema responden igual a la CRVP tanto en términos de mortalidad quirúrgica como en términos de mejoría clínica y funcional.

### Conclusión

Como resumen de este análisis de la experiencia con la CRVP en pacientes con enfisema podemos decir que esta técnica quirúrgica debe considerarse una alternati-

va terapéutica en algunos pacientes con enfisema grave y marcada limitación de la calidad de vida y tolerancia al ejercicio.

Uno de los principales aspectos a tener en cuenta es el grado de insuflación pulmonar que compromete la contracción del diafragma. Tras la cirugía, el paciente presenta mejoría en la función pulmonar y mejoría global de su función muscular, al conseguir una mayor participación de los músculos inspiratorios. Los cambios medidos en la función muscular se correlacionan con los cambios observados en la mecánica ventilatoria y la capacidad al ejercicio.

La CRVP beneficia a algunos pacientes con enfisema grave no sólo por reducir las zonas de pulmón más destruidas, sino por mejorar globalmente la fisiología del sistema respiratorio, aumentando la mecánica ventilatoria y la función muscular.

Queda aún por precisar cómo debe ser la selección de los pacientes para garantizar cambios fisiopatológicos máximos y duraderos que se traduzcan en mejoría clínica más duradera.

### BIBLIOGRAFÍA

1. American Thoracic Society/European Respiratory Society. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. A statement of the American Thoracic Society and European Respiratory Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:S1-S40.
2. Gladiz Iturri JB. Función de los músculos respiratorios en la EPOC. *Arch Bronconeumol* 2000;36:275-85.
3. Killiam KJ, Leblanc P, Martin DH, Summers E, Jones NL, Campbell EJM. Exercise capacity and ventilatory, circulatory, and symptom limitation in patients with chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:935-40.
4. Mador MJT, Kufel TJ, Pineda L. Cuadriceps fatigue after cycle exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:447-53.
5. Rabinovich R, Vilaró J, Roca J. Papel de los músculos periféricos en la tolerancia al ejercicio de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol* 2001;3:135-41.
6. Wasserman K, Sue DY, Casaburi R, Moricca R. Selection criteria for exercise training in pulmonary rehabilitation. *Eur Respir J* 1989;7(Suppl):604-10.
7. Joones PW, Quirk FH, Babestock CM, Littlejones P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:1321-7.
8. Kessler R, Faller M, Fourgaut G, Mennecier B, Weintzenblum E. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:158-64.
9. Decramer M, Gosselink R, Troosters T, Schepers R. Peripheral muscle weakness is associated with reduced survival in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:A19.
10. Resnikoff PM, Prewitt LM, Kaplan RM, Ries A. Determinants of ten-year survival in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:A19.
11. Grove A, Lipworth BJ, Reid P, Smith RP, Ingram CG, Jemkins RJ, et al. Effects of regular salmeterol on lung function and exercise capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1996;51:686-93.
12. García Gómez O, Ramos Solchaga M, De Pablo Gafas A, Varela de Ugarte A, González López S, Fuentes Cuenca S. Resultados funcionales del trasplante pulmonar en nuestro grupo. Unilateral versus bilateral. *Arch Bronconeumol* 2001;37(Supl 1):138.
13. Scuirba FC, Rogers RM, Keenan RJ, Slivka WA, Gorcsan J, Ferson PF, et al. Improvement in pulmonary function and elastic recoil after lung-reduction surgery for diffuse emphysema. *N Engl J Med* 1996;334:1095-9.
14. Benditt JO, Wood DE, McCool FD, Lewis S, Albert RK. Changes in breathing and ventilatory muscle recruitment patterns induced by lung volume reduction surgery. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:279-84.

15. Bloch KE, Zhang Y Li J, Bigisser R, Kaplan V, Weder W, Russi EW. Effect of surgical lung volume reduction on breathing pattern in severe pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:553-60.
16. Fessler HE, Permutt S. Lung volume reduction surgery and air flow limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:715-22.
17. Gelb AF, Brenner M, McKenna RJ. Lung function 12 months following emphysema resection. *Chest* 1996;110:1407-15.
18. Martínez FJ, Montes de la Oca M, Whyte RI, Stetz J, Gay SE, Celli BR. Lung volumen reduction surgery improve dyspnea, dynamic hyperinflation, and respiratory muscle function. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1984-90.
19. Cassart M, Hamacher J, Verbandt Y, Wildermuth S, Ritscher D, Russi EW, et al. Effects of lung volume reduction surgery for emphysema on diaphragm dimensions and configuration. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1171-5.
20. Gelb AF, Zamel N, McKenna RJ, Brenner M. Mechanism of short-term improvement in lung function after emphysema resection. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:945-51.
21. Gelb AF, McKenna RJ, Brenner M, Fischel R, Baydur A, Zamel N. Contribution of lung and chest wall mechanics following emphysema resection. *Chest* 1996;110:11-7.
22. Gelb AF, Brenner M, McKenna RJ, Fischel R, Zamel N, Schein MJ. Serial lung function and elastic recoil 2 years after lung volume reduction surgery for emphysema. *Chest* 1998;113:1497-506.
23. Ferguson GT, Fernández E, Zamora MR, Pomeranz M, Buchholz J, Make BJ. Improved exercise performance following lung volume reduction surgery for emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1195-203.
24. O'Donnell DE, Webb KA, Bertley JC, Chau LKL, Conlan AA. Mechanisms of relief of exertional breathlessness following unilateral bullectomy and lung volume reduction surgery in emphysema. *Chest* 1996;110:18-27.
25. Teschler H, Stamatis G, El-Raouf Farhat AA, Meyer FJ, Costabel U, Konietzko N. Effect of surgical lung volume reduction on respiratory muscle function in pulmonary emphysema. *Eur Respir J* 1996;9:1779-84.
26. Criner G, Cordova FC, Leyerson V, Roy B, Travaline J, Sudarshan S, et al. Effect of lung volume reduction surgery on diaphragm strength. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1578-85.
27. Tschernko EM, Wisser W, Wanke T, Rajek MA, Kritzing M, Lahrmann H, et al. Changes in ventilatory mechanics and diaphragm function after lung volume reduction surgery in patients with COPD. *Thorax* 1997;52:545-50.
28. Harms CA, Babcock SR, McClaran SR, Pegelow DF, Nিকেle GA, Nelson WB, et al. *J Appl Physiol* 1997;82:1573-83.
29. Flaherty K, Kazerooni E, Curtis J, Iannettoni M, Lange L, Schork MA, et al. Short-term and long-term outcomes after bilateral lung volume reduction surgery. *Chest* 2001; 119:1337-46.
30. Brenner M, McKenna RJ, Chen J, Osann K, Powell L, Gelb A, et al. Survival following bilateral staple lung volume reduction surgery for emphysema. *Chest* 1999; 115:390-6.
31. Cooper JD, Patterson GA. Results of 150 consecutive bilateral lung volume reduction procedures in patients with severe emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:1319-30.
32. Miller JJ, Lee RB, Mansour KA. Lung volume reduction surgery: lessons learned. *Ann Thorac Surg* 1996;61:1464-9.
33. Wakabayasi A. Thoracoscopic laser pneumoplasty in the treatment of diffuse bullous emphysema. *Ann Thorac Surg* 1995;60:936-42.
34. McKennan RJ, Brenner M, Fischel RJ. Should lung volume reduction surgery be unilateral or bilateral? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:561-6.
35. de Pablo A, Gámez P, Ussetti P, Varela A, Melero D, González C, et al. Análisis de nuestros resultados en cirugía de reducción de volumen pulmonar en el enfisema. *Rev Patol Respir* 2002;5:141-7.
36. Hamacher J, Bloch KE, Stammberger U, Schmid R, Laube I, Russi EW, et al. Two years' outcome of lung volume reduction surgery in different morphologic emphysema types. *Ann Thorac Surg* 1999;68:1792-8.
37. Gelb AF, McKenna RJ, Brenner M, Schein MJ, Zamel N, Fischel R. Lung function 4 years after lung volume reduction surgery for emphysema. *Chest* 1999;116:1608-15.
38. Gelb AF, McKenna RJ, Brenner M, Epstein JD, Zamel N. Lung function 5 years after lung volume reduction surgery for emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1562-6.
39. Hensley M, Coughlon JL, Davies HR, Gibson P. Lung volume reduction surgery for diffuse emphysema (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library Issue 4, 2002 Oxford. Update Software.*
40. Meyers BF, Yusen RD, Lefrak SS, Patterson GA, Pohl MS, Richardson VJ, et al. Outcome of medicare patients with emphysema selected for, but denied, a lung volume reduction operation. *Ann Thorac Surg* 1998;66:331-6.
41. Wilkens H, Demertzis S, König J, Leitnaker CK, Schäfers HJ, Sybrecht GW. Lung volume reduction surgery versus conservative treatment in severe emphysema. *Eur Respir J* 2000;16:1043-9.
42. Geddes D, Davies M, Koyama H, Hansell D, Pastorino U, Pepper J, et al. Effect of lung-volume-reduction surgery in patients with severe emphysema. *N Engl J Med* 2000; 343:239-45.
43. Bellemare F, Cordeau MP, Couture J, Lafontaine E, Leblanc P, Passerini L. Effects of emphysema and lung volume reduction surgery on transdiaphragmatic pressure and diaphragm length. *Chest* 2002;121:1898-910.
44. Shager J, Kim DK, Hashmi Y, Stedman H, Zhu J, Kaiser L, et al. Sarcmeres are added in series to emphysematous rat diaphragm after lung volume reduction surgery. *Chest* 2002;121:210-5.
45. Lando Y, Boiselle PM, Shade D, Furukawa S, Kuzma AM, Travaline JM, et al. Effect of lung volume reduction surgery on diaphragm length in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:796-805.
46. Cooper JD, Trulock EP, Triantafillou AN. Bilateral pneumectomy (volumen reduction) for chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109:106-19.
47. Cordova F, O'Brien G, Furukawa S. Stability of improvements in exercise performance and quality of life following bilateral lung volume reduction surgery in severe COPD. *Chest* 1997;112:907-15.
48. Moy M, Ingenito E, Mentzer S, Evans R, Reilly J. Health related quality of life improves following pulmonary rehabilitation and lung volumen reduction surgery. *Chest* 1999;115:383-9.
49. Leyerson V, Furukawa S, Kuzma AM, Cordova F, Travaline J, Criner G. Correlation of changes in quality of life after lung volumen reduction surgery with changes in lung function, exercise, and gas exchange. *Chest* 2000;118:728-35.
50. Fujita RA, Barnes GB. Morbidity and mortality after thoracoscopic pneumoplasty. *Ann Thorac Surg* 1996;62:251-7.
51. Wisser W, Senbakkavaci Ö, Özpeker C, Ploner M, Wanke T, Tschernko E, et al. Is long-term functional outcome after lung volume reduction surgery predictable? *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 17:666-72.
52. Pompeo E, Sergiacomi G, Nofroni I, Roscetti V, Simonetti G, Mineo TC. Morphologic grading of emphysema is useful in the selection of candidates for unilateral or bilateral reduction pneumoplasty. *Eur J Cardio-thorac Surg* 2000;17:680-6.
53. Rogers R, Coxson H, Sciruba F, Keenan R, Whitall K, Hogg J. Preoperative severity of emphysema predictive of improvement after lung volumen reduction surgery use of CT morphometry. *Chest* 2000; 118:1240-7.
54. Cederlund K, Tylén U, Jorfeldt L, Aspelin P. Classification of emphysema in candidates for lung volume reduction surgery. A new objective and surgically oriented model for describing CT severity and heterogeneity. *Chest* 2002;122:590-6.
55. Ingenito E, Loring S, Moy M, Mentzer S, Swanson S, Hunsaker A, et al. Comparison of physiological and radiological screening for lung volume reduction surgery. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1068-73.
56. National Emphysema Treatment Trial Research Group. Patients at high risk of death after lung volume reduction surgery. *N Engl J Med* 2001;345:1075-83.
57. Hazelrigg S, Boley T, Henkle J. Thoracoscopic laser bullectomy: a prospective estudy with three month results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:319-26.
58. Chatila W, Furukawa S, Criner GJ. Acute respiratory failure after lung volume reduction surgery. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:1292-6.
59. Glaspole IN, Gabbay E, Smith JA, Rabinov M, Snell GI. Predictors of perioperative morbidity and mortality in lung volume reduction surgery. *Ann Thorac Surg* 2000;69:1711-6.
60. Nauenheim KS, Hazelrigg SR, Kaiser LR. Risk analysis for thoracoscopic lung volume reduction: a multi-institutional experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;17:673-9.