



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

**GRADO EN MEDICINA
TRABAJO FIN DE GRADO**

**Evaluación de la disfunción primaria del
injerto pulmonar en función del tiempo de
isquemia en paciente trasplantado
pulmonar**

***Evaluation of primary graft dysfunction
according to the ischemic time in lung
transplant patients***

**Autora:
Laura González Ramos**

**Director: Dr. Jose Manuel Cifrián Martínez
Codirector: D. Víctor Manuel Mora Cuesta**

Santander, junio 2018

INDICE

RESUMEN / ABSTRACT	3
INTRODUCCIÓN	5
PREÁMBULO	5
DISFUNCIÓN PRIMARIA DEL INJERTO	7
Definición	7
Factores de riesgo y prevención de la DPI	8
Tratamiento de la DPI	10
INMUNOSUPRESIÓN DE MANTENIMIENTO E INDUCCIÓN	10
OBJETIVOS DEL ESTUDIO	15
MATERIAL Y MÉTODOS	16
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	17
RESULTADOS	18
FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON LA DPI	21
DPI GRADOS 0-1 VS 2-3	25
ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA	27
INDUCCIÓN Y RECHAZOS AGUDOS	29
CONCLUSIONES	30
BIBLIOGRAFÍA	32
AGRADECIMIENTOS	33

RESUMEN / ABSTRACT

RESUMEN

Introducción: El trasplante pulmonar es una opción terapéutica en pacientes con enfermedad pulmonar avanzada. La disfunción primaria del injerto (DPI) es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el postoperatorio inmediato.

Objetivos: Conocer si el tiempo de isquemia pulmonar influye en la aparición de DPI.

Métodos: Hemos llevado a cabo un estudio retrospectivo y descriptivo, que incluye a todos los trasplantados pulmonares en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla entre enero de 2014 y diciembre de 2017.

Resultados: Un 22% de los pacientes tuvieron DPI, siendo el grado 1 el más frecuente a las 24, 48 y 72 horas. La DPI se relacionó con el tiempo de isquemia prolongado y con los antecedentes de tabaquismo del donante. Los pacientes con DPI tuvieron más tiempo de intubación orotraqueal, estancia en UCI, pero no peor supervivencia.

Conclusiones: El tiempo de isquemia prolongado tanto para el primer como segundo pulmón y el uso de donantes fumadores parecen tener relación con el desarrollo de DPI. El papel de los parámetros hemodinámicos pretrasplante no queda claro en nuestra cohorte en cuanto a su relación con la DPI. La aparición de DPI se relacionó con una mayor morbilidad, pero no mayor mortalidad.

Palabras clave: *Trasplante pulmonar, disfunción primaria del injerto, tiempo de isquemia, inducción.*

ABSTRACT

Introduction: Lung transplantation is a therapeutic option for patients with end-stage lung disease. Primary graft dysfunction (PGD) is a major cause of early morbidity and mortality after lung transplantation.

Objectives: The aim of this work is to assess whether lung ischemia time is related to PGD development.

Methods: We have conducted a retrospective, descriptive study that includes all lung transplants performed between January 2014 and December 2017 at the Marqués de Valdecilla University Hospital.

Results: 22% of patients had PGD. PGD grade 1 was the most frequent at 24, 48 and 72 hours. PGD was related with a prolonged ischemic time and with the use of smoker donors. Patients with PGD had more orotracheal intubation time, ICU stay, but not worse survival.

Conclusions: Prolonged ischemic time in the first and second lung and the use of smoker donors seem to be related to the development of PGD. The role of pretransplant hemodynamic parameters is not clear in our cohort like a risk factor for PGD. PGD was associated with greater morbidity, but not higher mortality.

Key words: *Lung transplantation, Primary graft dysfunction, ischemic time, induction.*

INTRODUCCIÓN

PREÁMBULO

El trasplante pulmonar (TP) es una opción terapéutica para pacientes con patología respiratoria crónica no neoplásica, grave e irreversible, siempre y cuando se hayan agotado todos los recursos terapéuticos disponibles, y la expectativa y calidad de vida tras el trasplante superen a las de la enfermedad que lo condiciona.

El primer TP se llevó a cabo en 1963 por el cirujano James Hardy, en la Universidad de Misisipi, en un paciente recluso que estaba condenado a muerte por asesinato, y que padecía un enfisema avanzado, un carcinoma epidermoide de pulmón e insuficiencia renal, y a quien se le ofreció un indulto por su contribución a la ciencia en caso de sobrevivir al proceso. Sobrevivió 18 días y falleció por una agudización de su insuficiencia renal, probablemente agravada por el tratamiento inmunosupresor. Casi 20 años después, en 1981, tuvo lugar el primer TP en humanos con éxito, en un paciente con hipertensión arterial pulmonar idiopática (HAPi). Desde entonces tanto las técnicas quirúrgicas como el manejo del postoperatorio inmediato y de las complicaciones a largo plazo han mejorado de forma significativa. A pesar de todo ello, la mediana de supervivencia a los 5 años sigue siendo ligeramente superior al 50%, y por lo tanto sigue siendo peor que la obtenida en otros trasplantes de órgano sólido.

El número de TP que se realizan al año ha aumentado notablemente en los últimos años; sólo en el 2015 se llevaron a cabo 4122 en el mundo, según datos del registro internacional de la ISHLT (figura 1) (Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón; *International Society of Heart and Lung Transplantation*). En España, líder mundial en la donación de órganos y realización de trasplantes de órgano sólido, se superó la barrera de los 300 trasplantes pulmonares en 2016, con un total de 307, batiendo de nuevo su propio récord en 2017 con la realización de 363 trasplantes pulmonares (figura 2), de los cuales 43 se llevaron a cabo en nuestro centro, el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, que es el centro de referencia para la zona.

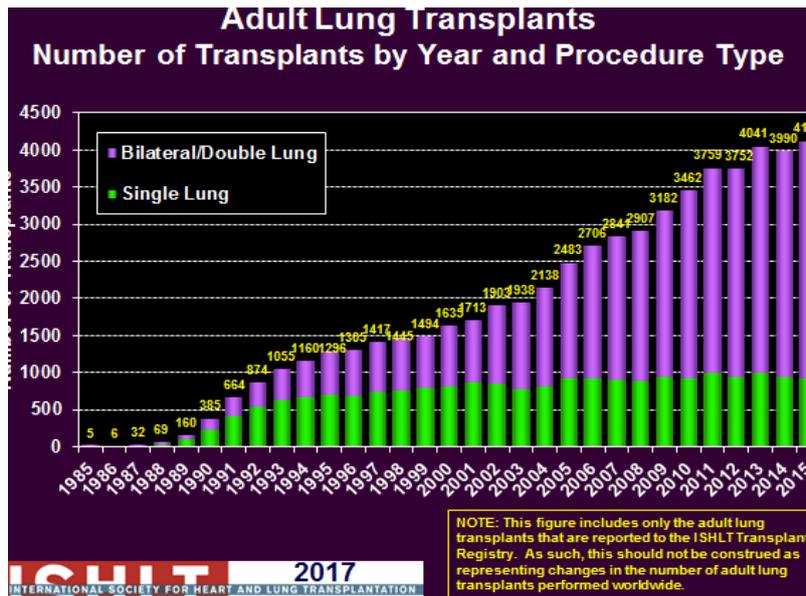


Figura 1: Trasplantes pulmonares y año en el mundo: Obtenido del registro de la International Society of Heart and Lung Transplantation 2017 (ISHLT 2017)

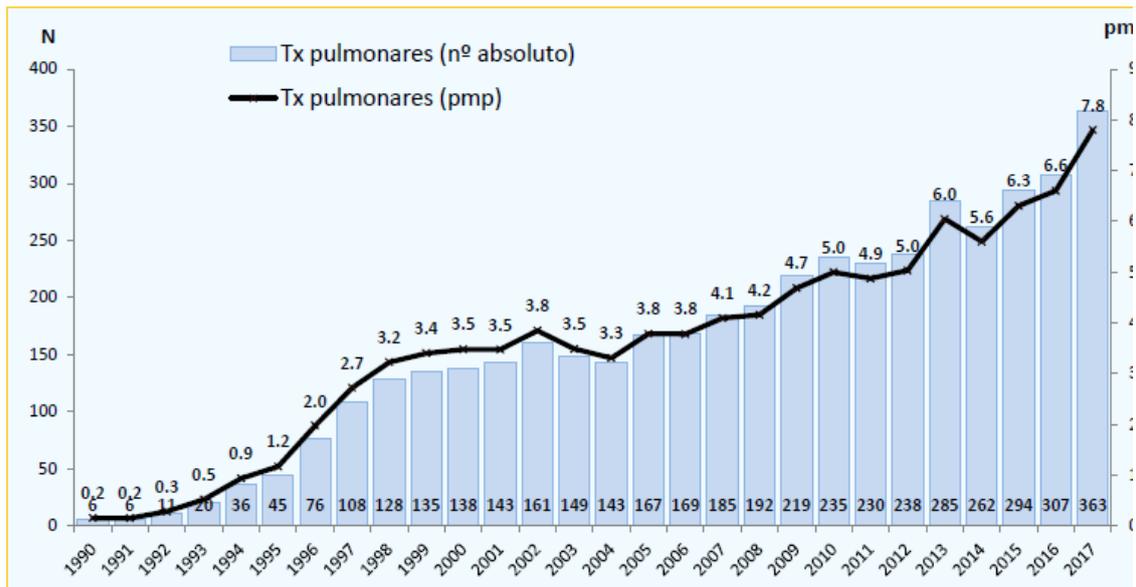


Figura 2: Número de trasplantes y año en España. Nº absoluto, y por millón de habitantes (ppm). Obtenido de la Organización Nacional de Trasplante (ONT)

DISFUNCIÓN PRIMARIA DEL INJERTO

Definición

La ISHLT define la disfunción primaria del injerto (DPI) o fallo primario del injerto, como una forma de lesión pulmonar aguda, que se desarrolla en las primeras 72 horas tras la reperfusión del órgano, y que se caracteriza por hipoxemia e infiltrados alveolares compatibles con edema agudo de pulmón (EAP) causado por la alteración del propio parénquima.

La DPI es una de las principales causas de morbilidad precoz en los pacientes trasplantados de pulmón, ya que condiciona un mayor tiempo de ventilación mecánica, una mayor estancia en UCI, y una mortalidad 5 a 7 veces superior en los primeros 30 días. Afecta aproximadamente al 10-25% de los pacientes con TP, y según datos de la ISHLT se relaciona con hasta un 30% de las muertes en el primer mes tras el TP.

La DPI puede clasificarse de 0 a 3 con base en la presencia o no de infiltrados alveolares en la radiografía de tórax y en el cociente PaO_2/FiO_2 (figuras 3 y 4). Es necesario descartar otras causas de infiltrados pulmonares como el rechazo hiperagudo, la obstrucción de la anastomosis de las venas pulmonares y condensaciones neumónicas de carácter infeccioso, entre otras complicaciones, antes de hacer el diagnóstico de DPI. Se recomienda hacer una valoración de la DPI a las 0, 24, 48 y 72 horas tras el TP.

Grado	PaO_2/FiO_2	Radiografía de tórax: Infiltrados pulmonares compatibles con edema pulmonar
0	> 300	Ausente
1	> 300	Presente
2	200-300	Presente
3	< 200	Presente

Figura 3: Diagnóstico y clasificación de la DPI según los criterios de la ISHLT. *Med Intensiva. 2012;36(7):506---512*

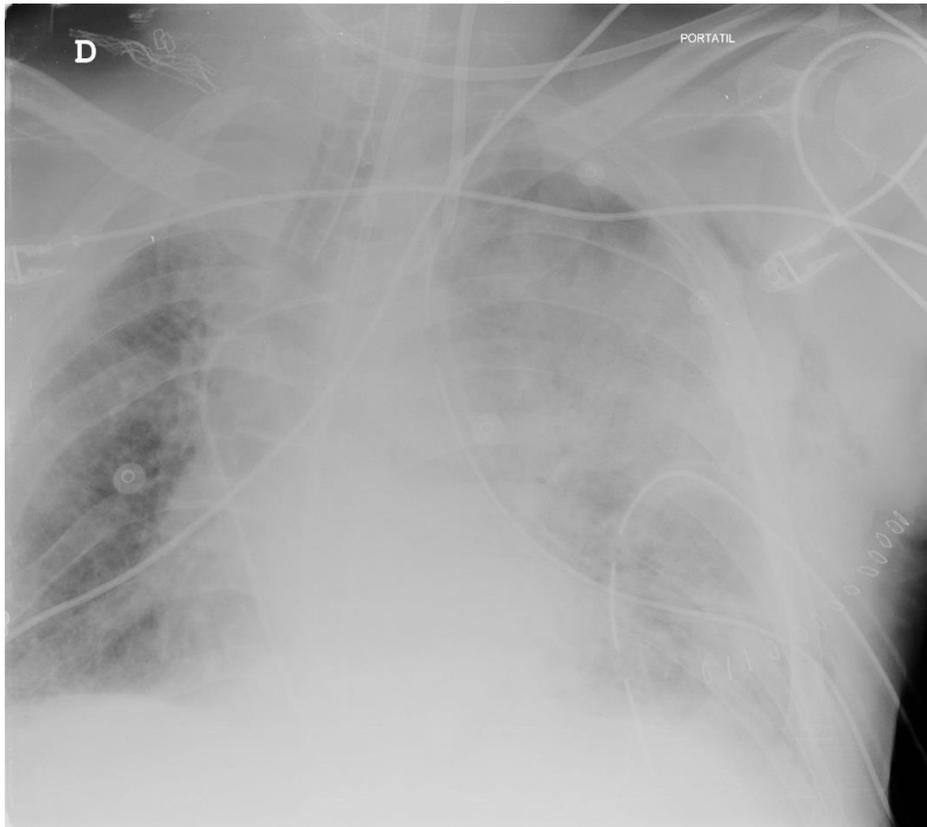


Figura 4. Ejemplo de infiltrados alveolares en una radiografía de tórax compatibles con DPI (Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander)

Incluso las formas leves de DPI (grados 1 y 2) se relacionan con un aumento del riesgo de mortalidad y de bronquiolitis obliterante (BO), que es la principal forma de disfunción crónica del injerto o rechazo crónico. La DPI grado 3 se ha relacionado con unos niveles mayores de marcadores de disfunción pulmonar en plasma, mayor mortalidad a corto y largo plazo, y un índice de BO más alto.

Factores de riesgo y prevención de la DPI

La identificación de factores de riesgo asociados al desarrollo de DPI se ha centrado en la consideración de variables relacionadas con el receptor, el donante, aspectos quirúrgicos y el manejo postoperatorio. Conocerlos precozmente permitiría tomar medidas para intentar evitar la aparición de la DPI.

Aunque han sido varios los estudios que han tratado de esclarecer las causas de la DPI, los resultados que se han obtenido han sido discordantes y poco concluyentes, probablemente debido a varias limitaciones como el pequeño tamaño muestral, el carácter retrospectivo de la mayoría de ellos, y el hecho de que hayan sido realizados en un solo centro.

En la tabla 1 se resumen algunos de los factores de riesgo descritos para el desarrollo de la DPI.

Factores relacionados con el donante	Factores relacionados con el receptor	Factores relacionados con la intervención
<ul style="list-style-type: none"> - Edad <21 y >45 años - Sexo (femenino) - Raza africana - Inestabilidad hemodinámica tras la muerte encefálica - Fallecimiento por aspiración o asfixia - Exposición a tabaco - Ventilación mecánica prolongada 	<ul style="list-style-type: none"> - IMC >25 kg/m² - Sexo (femenino) - Presiones elevadas en la arteria pulmonar durante la cirugía - HTP secundaria a enfermedades pulmonares, Hipertensión arterial pulmonar primaria, FPI, sarcoidosis 	<ul style="list-style-type: none"> - Traslación de hemoderivados >1 litro - Tiempo de isquemia prolongado - Bypass cardiopulmonar - Trasplante unipulmonar - Uso de soluciones de preservación pulmonar - Reperfusión con FiO₂>0,4

Tabla 1: Factores de riesgo para el desarrollo de la DPI (IMC: Índice de masa corporal; HTP: Hipertensión pulmonar; FPI: Fibrosis pulmonar idiopática; FiO₂: Fracción inspirada de oxígeno)

Las medidas preventivas van dirigidas a los factores que son potencialmente modificables, y es recomendable un enfoque individualizado, en función de las características de cada donante y de cada receptor. Respecto al donante, estas medidas incluyen optimizar el mantenimiento del mismo, evitando la inestabilidad hemodinámica y el barotrauma. Se recomienda mantener a los pacientes con presiones venosas centrales <10 mmHg para evitar el edema pulmonar.

Hay que intentar conseguir la mejor preservación posible del injerto pulmonar mediante medidas que incluyen:

- La minimización de los tiempos de isquemia del pulmón.
- La hipotermia del pulmón explantado antes de su implantación, ya que con ello se enlentece la actividad enzimática proteolítica.
- El uso de soluciones tipo Perfadex®: por una parte, sus bajas concentraciones de potasio permiten mantener la integridad estructural y funcional de las células endoteliales. Y además, contiene dextrans, que evita la agregación plaquetaria, mejora la deformidad eritrocitaria y ayuda a preservar la barrera endotelial. Su utilización se ha asociado a menor incidencia de DPI.

La perfusión pulmonar *ex vivo* (Ex vivo Lung Perfusion; EVLP) es una novedosa y prometedora técnica mediante la cual se intenta mejorar la calidad de los pulmones de los donantes considerados subóptimos, conservándolos en un dispositivo que permite su preservación hasta 24 horas. Mediante esta técnica se permite ventilar los pulmones del donante, realizar pruebas diagnósticas (como bronoscopias o TC de tórax) y aplicar tratamientos (como antibióticos o diuréticos en caso de que el pulmón esté edematizado o presente condensaciones sospechosas de proceso neumónico). En función de la respuesta y del comportamiento funcional de dichos pulmones se decide si son aptos para su implante o se rechazan por la sospecha de malfuncionamiento.

Tratamiento de la DPI:

El tratamiento de la DPI es muy similar al del síndrome de distrés respiratorio del adulto. Generalmente consiste en un soporte hemodinámico adecuado, con el objetivo de conseguir una adecuada oxigenación del paciente, y en realizar una ventilación pulmonar protectora, manteniendo volúmenes corrientes bajos, una presión al final de la espiración (PEEP) óptima y una FiO₂ lo más baja posible para conservar una oxigenación tisular adecuada. En los casos en los que además de la insuficiencia respiratoria se asocia una hipertensión pulmonar grave, puede considerarse la utilización de óxido nítrico con la intención de reducir las resistencias vasculares pulmonares. En los últimos años se ha implementado mucho la oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO de las siglas en inglés), que es también una opción de soporte cardiorrespiratorio en pacientes con hipoxemia refractaria en su modalidad veno-venoso, e incluso puede usarse en la modalidad veno-arterial en aquellos que además asocian inestabilidad hemodinámica y disfunción cardíaca. En caso de que todas estas opciones fracasen, en ausencia de complicaciones como podría ser una infección no controlada, existe la opción del trasplante pulmonar, aunque sus resultados de supervivencia en el post-trasplante inmediato son peores que la de los que se realizan de forma diferida.

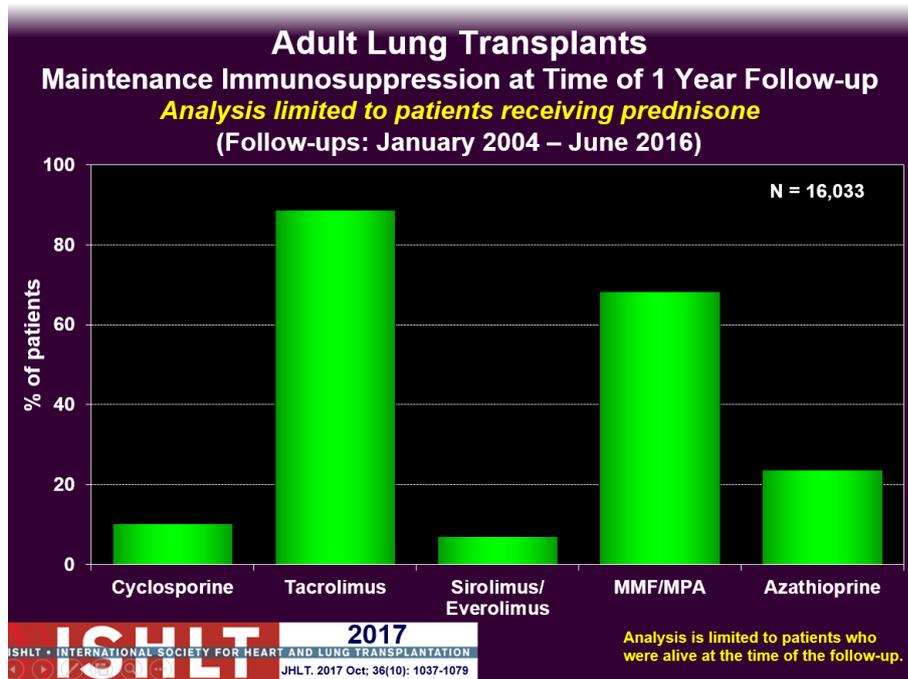
INMUNOSUPRESIÓN DE MANTENIMIENTO E INDUCCIÓN

En el tratamiento de mantenimiento del TP se usa de forma rutinaria una combinación de 3 fármacos, aunque existen múltiples potenciales combinaciones, siendo también posible el uso de otros fármacos de segunda línea.

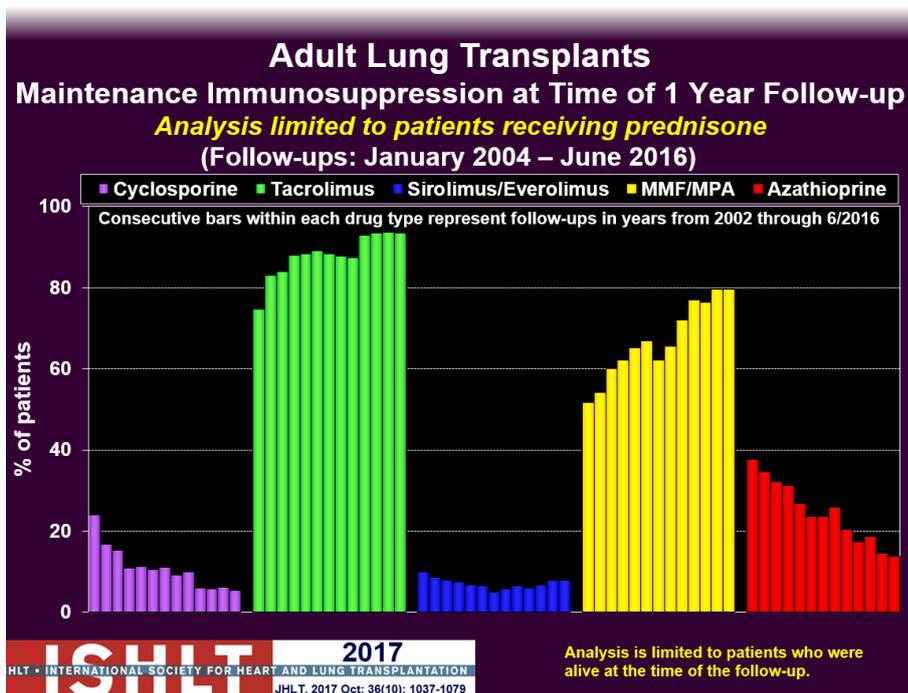
El tratamiento de mantenimiento habitual tras el TP incluye:

- Inhibidores de calcineurina: reducen la actividad de los linfocitos T y de la IL-2 (que es fundamental en la diferenciación de las células de la inmunidad innata). Existen dos fármacos disponibles: Ciclosporina y Tacrolimus. Según el registro internacional de ISHLT se usa más frecuentemente el Tacrolimus que la ciclosporina (figuras 5 y 6) ante la evidencia de su mayor potencia, retrasando la aparición de disfunción crónica del injerto (figura 7). El ajuste de dosis se hace en función de los niveles séricos, con un objetivo terapéutico que busca unos niveles de entre 12-15 ng/ml los primeros seis meses; de entre 10-12 ng/ml los seis siguientes, y del primer año en adelante de entre 8-10 ng/ml.

Algunos de los efectos adversos frecuentes son la insuficiencia renal, la dislipemia, la HTA, la diabetes mellitus, el temblor distal y la neurotoxicidad.



*Figura 5: Uso de inmunosupresores tras el TP
(Obtenido del registro de ISHLT 2017)*



*Figura 6: Uso de inmunosupresores y año tras el TP
(Obtenido del registro de ISHLT 2017)*

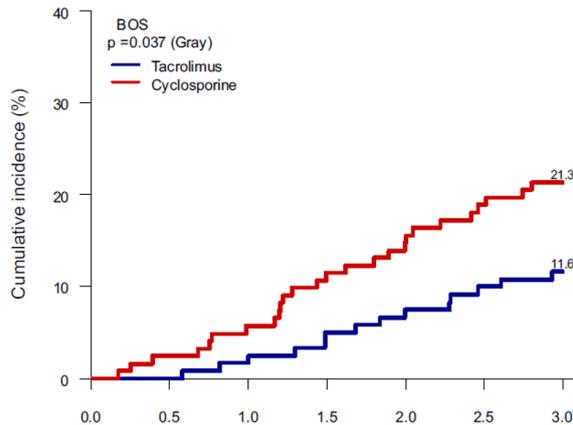


Figura 7: Menor tasa de incidencia acumulada de bronquiolitis obliterante en pacientes tratados con Tacrolimus VS Ciclosporina. J Heart Lung Transplant 2012; 31:797-804.

- Inhibidores de síntesis de nucleótidos: previenen la formación de linfocitos T y B, y la síntesis de anticuerpos. Existen dos fármacos: Azatioprina y Micofenolato Mofetilo/Ácido Micofenólico. En este caso también se prefiere el segundo por su mayor potencia y menores efectos secundarios, con una dosis recomendada de 1000 mg/12h. Entre sus efectos adversos destacan la HTA, molestias digestivas y diarrea, y sobre todo leucopenia, que generalmente obliga a reducir su posología y en ocasiones a suspender temporalmente el tratamiento.
- Corticoides: poseen efecto inmunosupresor y antiinflamatorio. A diferencia de otros trasplantes de órgano sólido, se utilizan de por vida, a dosis más elevadas en los primeros meses tras el trasplante, con una posterior reducción hasta alcanzar la mínima dosis necesaria para evitar rechazos. Tiene muchos efectos secundarios, sobre todo diabetes, HTA, sarcopenia, fragilidad cutánea y capilar, alteración de la distribución grasa y osteoporosis.

El tratamiento inmunosupresor es más potente en los primeros meses tras el trasplante por el mayor riesgo de rechazo, con posterior reducción, siempre intentando alcanzar un equilibrio entre el desarrollo de rechazo y el de infecciones: un exceso de inmunosupresión evitaría rechazos pero aumentaría el riesgo de infecciones, y viceversa.

Por otro lado, se habla de fármaco inductor como aquel medicamento que actúa sobre las células del sistema inmune desde el inicio del trasplante para alcanzar un nivel adecuado de inmunosupresión. Además permite diferir la introducción de otros inmunosupresores, como los anticalcineurínicos. De esta forma, se puede comenzar su administración con el paciente estabilizado (generalmente entre las 24 - 72 horas tras el TP). Esto permite evitar los efectos secundarios de estos últimos en pacientes con inestabilidad inicial y comorbilidades.

Existen varios tipos de fármacos inductores:

- Anticuerpos policlonales: como la globulina antitimocítica (con actividad frente a los linfocitos T)
- Anticuerpos monoclonales: Basiliximab, Alemtuzumab y Daclizumab.

Según el registro internacional de la ISHLT, hoy en día se usa la inmunosupresión con inducción en el 60% de los TP realizados en el mundo ya que se ha demostrado que su utilización mejora notablemente la supervivencia (figura 8).

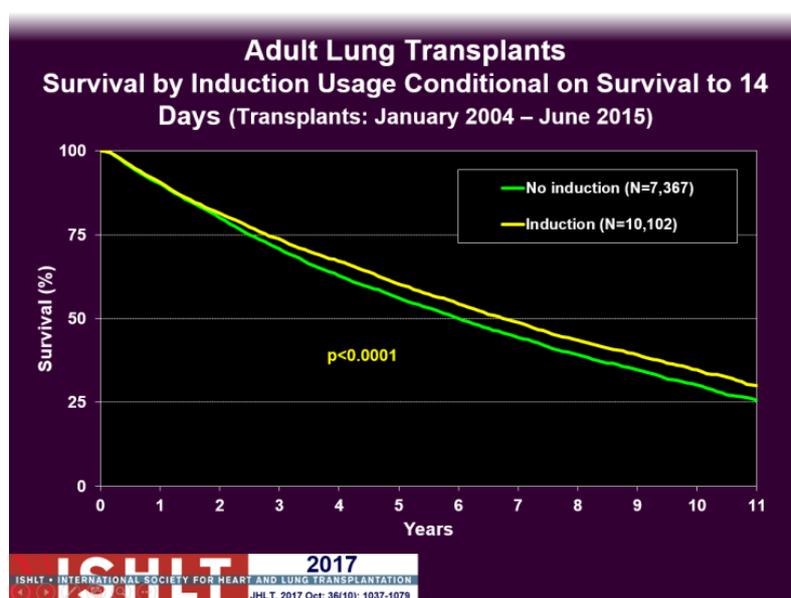


Figura 8: Supervivencia en pacientes con TP con VS sin inducción (Obtenido del registro ISHLT 2017)

Basiliximab, que es el fármaco inductor usado de rutina en todos los TP en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une de forma específica a la subunidad alfa de la IL-2 de los linfocitos T activados, frenando su diferenciación y proliferación, lo cual es de vital importancia al ser los principales responsables del rechazo celular agudo. Tiene una vida media corta, de unos 4 días, por lo que es preciso la administración de la primera dosis de 20 mg al menos dos horas antes de desclampar la primera arteria pulmonar y de que la sangre del receptor entre en contacto con el pulmón injertado. Se administra una segunda dosis de 20 mg 96 horas después de la primera.

En nuestro hospital se ha realizado recientemente un cambio importante en el protocolo inmunosupresor al inicio del trasplante pulmonar:

- Antes del 01/04/2016 no se utilizaba la inducción con Basiliximab por protocolo en todos los pacientes, de tal modo que la inmunosupresión se iniciaba desde el primer momento con administración de Tacrolimus (bien endovenoso o bien por sonda nasogástrica), además de Micofenolato de Mofetilo y corticoides. Solo algunos pacientes seleccionados recibían inducción con Basiliximab, como era el caso de aquellos que:
 - Padecían insuficiencia renal avanzada pre-trasplante.
 - Eran de edad avanzada.
 - Eran enfermos en los que se preveía una inestabilidad hemodinámica significativa en las primeras horas post-trasplante, como ocurre con regularidad en los pacientes trasplantados por hipertensión pulmonar.

En caso de no utilizar un fármaco inductor, es preciso alcanzar niveles de anticalcineurínicos en rango terapéutico desde el primer día, por lo que se precisan dosis altas de estos fármacos desde el inicio. Ello supone el riesgo de situarse en niveles tóxicos por los cambios hemodinámicos y volémicos que ocurren en los primeros días, así como de que se desarrollen diferentes interacciones con otros medicamentos. Los pacientes con insuficiencia renal pre-trasplante, edad avanzada y los que sufren mucha inestabilidad hemodinámica son los más susceptibles a la toxicidad de niveles altos de Tacrolimus. Al utilizar un fármaco inductor como el Basiliximab, hasta el día 8 tras el TP el paciente estaría correctamente inmunosuprimido, lo que permitiría ir aumentando las dosis de los fármacos anticalcineurínicos de forma progresiva y alcanzar niveles en rango terapéutico en torno al día 8.

- Desde el 01/04/2016 se empezó a usar en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla inducción con Basiliximab en todos los pacientes por protocolo.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Con base en los conceptos clínicos y epidemiológicos comentados, nos hemos planteado la realización de un estudio con los siguientes objetivos:

- Determinar si existe relación entre la duración del tiempo de isquemia pulmonar y la aparición de DPI, ya que se ha sugerido como uno de los factores de riesgo clásicos.
- Estudiar si la utilización de inducción (Basiliximab) influye en la aparición de DPI. El hecho de que dispongamos ya de los datos correspondientes a dos periodos en que los pacientes han sido tratados de diferente manera (uno en el que solo se usaba inducción en casos seleccionados, y otro en el que se usa inducción en todos los TP) facilitará la consecución de este objetivo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio retrospectivo y descriptivo, que incluye a todos los trasplantados pulmonares en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla entre el 01/01/2014 y el 31/12/2017.

Los datos relacionados con los receptores y con los procedimientos del trasplante se obtuvieron de una base de datos del Servicio de Neumología (Unidad de Trasplante Pulmonar), y los datos referentes a los donantes se obtuvieron de una base de datos de la Organización Nacional de Trasplante (ONT).

Definiciones:

- Se definió la hipertensión pulmonar como la presencia de una presión de arteria pulmonar media (PAPm) ≥ 25 mmHg medida mediante cateterismo cardiaco derecho de acuerdo a las definiciones de la guía para el diagnóstico y tratamiento de las sociedades europeas de Cardiología y Neumología publicadas en 2015.
- Se definió la hipertensión pulmonar grave como una PAPm ≥ 45 mmHg.
- Se estratificó la disfunción primaria del injerto de acuerdo a las recomendaciones de ISHLT en función de la presencia o ausencia de infiltrados pulmonares sugestivos de edema pulmonar (grado 0 la ausencia; grados 1, 2 y 3 su presencia), y el cociente $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (Ver tabla 2).
- Se definió la presencia de rechazo celular agudo de acuerdo con las definiciones de ISHLT mediante el grado de infiltración linfocitaria objetivado en biopsia pulmonar, bien transbronquial o quirúrgica, y se establecieron los siguientes grados: grado A0 la ausencia de rechazo; grado A1 un rechazo mínimo; grado A2 un rechazo leve; grado A3 un rechazo moderado; grado A4 un rechazo grave.

Clasificación de la DPI		
Grado DPI	Infiltrados pulmonares compatibles con edema pulmonar en la radiografía de tórax	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$
0	Ausentes	Cualquiera
1	Presentes	> 300
2	Presentes	200-300
3	Presentes	< 200

Tabla 2: Clasificación de la DPI según los criterios de ISHLT (DPI = disfunción primaria del injerto; PaO_2 = Presión parcial de oxígeno; FiO_2 = Fracción inspirada de O_2)

ANALISIS ESTADISTICO

Para el análisis estadístico se utilizó el programa IBM SPSS Statistics 20. Las variables cuantitativas continuas se expresaron como media \pm desviación estándar en aquellas de distribución normal, y como mediana y rango intercuartílico en aquellas de distribución no normal. Las variables categóricas fueron expresadas en frecuencias y porcentajes.

Se usó el test de Smirnov-Kolmogorov para estudiar si las variables cuantitativas continuas tenían una distribución normal o no. Para el estudio de la asociación entre una variable cuantitativa de distribución normal y otra cualitativa se utilizó el test T-Student, y para el estudio entre variables cuantitativas de distribución no normal con una variable cualitativa se usó el test de la U de Mann Whitney. Para el estudio de asociación entre dos variables cualitativas se utilizó el test χ^2 . Para el estudio de mortalidad se utilizó el test de Kaplan-Meier.

Se consideró una relación estadísticamente significativa un valor $p \leq 0,05$.

En el estudio, primero se analizó la frecuencia de aparición de la DPI y de los distintos grados de esta. A continuación se relacionó con diversas variables:

1. Relacionadas con el donante: edad, hábito tabáquico, tipo de donación (muerte encefálica o asistolia), y presencia de hipertensión arterial sistémica o diabetes mellitus.
2. Relacionadas con el receptor:
 - Edad.
 - Género.
 - Variables hemodinámicas del cateterismo cardiaco pre-trasplante, como las presiones de la arteria pulmonar (sistólica, diastólica y media) (PAPs, PAPd, PAPm), la presión capilar pulmonar (PCP), la presión de la aurícula derecha (PAD), el gasto cardiaco, el índice cardiaco y las resistencias vasculares pulmonares (RVP).
3. Relacionadas con el procedimiento:
 - Tipo de trasplante (uni o bipulmonar).
 - Uso de inducción con Basiliximab.
 - Tiempos de isquemia del primer y segundo pulmón (expresado en minutos).
 - Días de intubación orotraqueal.
 - Días de estancia en UCI.
 - Días de estancia hospitalaria en total tras el trasplante pulmonar.
 - Presencia de rechazo agudo.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 165 pacientes en el estudio, de los cuales el 65,5% eran hombres y el 34,5% mujeres. El 10,3% de los TP fueron unipulmonares derechos, el 23,6% unipulmonares izquierdos, y el 66,1% bipulmonares. La mediana de edad en el momento del trasplante fue de 58,5 (51,03-62,25) años. El 50,9% de los TP se hicieron con inducción con Basiliximab (tabla 3).

Características de los TP	
N	165
Género	
- Hombre	108 (65,5%)
- Mujer	57 (34,5%)
Edad (años)	58,5 (51,03-62,25)
Tipo de trasplante	
- Unipulmonar derecho	17 (10,3%)
- Unipulmonar izquierdo	39 (23,6%)
- Bipulmonar	109 (66,1%)
Inducción con Basiliximab	84 (50,9%)

Tabla 3: Distribución del trasplante pulmonar por sexo, tipo de trasplante, edad y uso de inducción.

Las patologías respiratorias que condicionaron el trasplante fueron el enfisema (27,9%), seguido de la fibrosis pulmonar idiopática (24,8%), fibrosis quística (7,3%), otras enfermedades fibrosantes (6,7%) y neumonitis por hipersensibilidad crónica (6,1%), entre otras (tabla 4).

Patologías respiratorias que condicionaron el TP		
Patología respiratoria	N	%
Enfisema	46	27,9
Fibrosis pulmonar idiopática	41	24,8
Neumonitis por hipersensibilidad	10	6,1
Fibrosis quística	12	7,3
Esclerodermia con EPID	3	1,8
Déficit de alfa-1 anti-tripsina	9	5,5
Bronquiolitis obliterante	3	1,8
Hipertensión pulmonar primaria	2	1,2
Hipertensión pulmonar por vasculitis de Takayasu	1	0,6
Esclerodermia con HAP	1	0,6
Enfermedad pulmonar trombo-embólica crónica	2	1,2
Histiocitosis de Células de Langerhans	5	3,0

Fibrosis pulmonar de otra causa	11	6,7
Linfangiomiomatosis	2	1,2
Bronquiectasias de origen no FQ	3	1,8
Síndrome de Hermansky Pudlak	1	0,6
Re-trasplante pulmonar: BOS-Obstructivo	2	1,2
Enfermedad profesional ocupacional	2	1,2
Polimiositis-Dermatomiositis	1	0,6
Otras enfermedades reumatológicas	3	1,8
EPID tipo NINE	4	2,4
Hipertensión pulmonar veno-oclusiva	1	0,6

Tabla 4: Distribución de patologías respiratorias que condicionaron el TP.

El 80% de los pacientes trasplantados de pulmón en el periodo descrito tenían hecho un estudio hemodinámico con cateterismo cardiaco derecho antes del TP. De entre los que tenían hecho el estudio hemodinámico, 50,8% tuvieron diagnóstico de hipertensión pulmonar, de los cuales 14,9% fueron clasificados como hipertensión pulmonar grave (tabla 5).

Estudio hemodinámico pre-TP	
Estudio hemodinámico pre-TP	
- Si	132 (80%)
- No	33 (20%)
Hipertensión pulmonar (PAP media \geq 25 mmHg)	67/132 (50,8%)
Hipertensión pulmonar grave (PAP media \geq 45 mmHg)	10/67 (14,9%)
PAP sistólica (mmHg)	40 (35-50)
PAP media (mmHg)	25,5 (20-30,75)
PCP (mmHg)	12,69 \pm 4,6
PAD (mmHg)	7 (5-11)
Gasto cardiaco (litros/minuto)	5,22 \pm 1,28
Índice cardiaco (litros/minuto/m ²)	2,87 \pm 0,72
RVP (Unidades Wood)	2,5 (1,95-3,51)

Tabla 5: Resultados de los parámetros hemodinámicos de los pacientes que tenían estudio hemodinámico antes del trasplante. (PAP = presión arteria pulmonar; PCP = presión capilar pulmonar; PAD = presión de aurícula derecha; RVP = resistencias vasculares pulmonares).

El tiempo de isquemia del primer pulmón tuvo una mediana de 275 (225-325) minutos y el del segundo pulmón de 390 (340-456,25) minutos.

En cuanto a las características de los donantes, tuvieron una media de edad 51,73 \pm 13,24 años. El 31% de ellos eran fumadores activos en el momento del trasplante, 12,3% eran exfumadores y el 56,8% nunca habían sido fumadores. Además, el 34,2% estaban diagnosticados de hipertensión arterial sistémica, y el 7,2% eran diabéticos conocidos (tabla 6).

Tiempos de isquemia y características de los donantes	
Tiempo isquemia (minutos)	
- Primer pulmón	275 (225-325)
- Segundo pulmón	390 (340-456,25)
Donante	
- Edad (años)	53 (45-62)
- Tabaquismo	
o Fumador activo	31,0%
o Exfumador	12,3%
o Nunca fumador	56,8%
- HTA sistémica	34,2%
- Diabetes mellitus	7,2%
- Tipo donación	
o Muerte encefálica	89,4%
o Asistolia	10,6%

Tabla 6: Tiempos de isquemia de los pulmones injertados y características del donante

El 22% de los pacientes tuvieron disfunción primaria del injerto aplicando los criterios de la ISHLT, siendo el grado 3 más frecuente en la evaluación inicial, y el grado 1 en las 24, 48 y 72 horas (tabla 7)

	A las 0 horas	A las 24 horas	A las 48 horas	A las 72 horas
No DPI	85%	84,4%	86,6%	88,6%
Grado 1	4,4%	8,2%	5,1%	5,1%
Grado 2	3,1%	3,8%	4,5%	3,2%
Grado 3	7,5%	3,8%	3,8%	3,2%

Tabla 7: Grados de DPI en las diferentes mediciones (DPI = disfunción primaria del injerto)

Los pacientes tuvieron una mediana de tiempo de intubación orotraqueal (IOT) de 1 (1-2) día, una mediana de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) de 5 (4-9) días, y una mediana de estancia hospitalaria 27 (24-38) días. En la 3ª semana tras el TP se realizó un estudio histológico mediante biopsia transbronquial, con una mediana de tiempo desde el TP hasta la biopsia de 21 (18-25) días. El 49,6% tuvieron evidencia histológica de rechazo celular agudo, con diferentes graduaciones (tabla 8).

Tiempos de estancia hospitalaria y rechazos agudos	
Tiempo de intubación orotraqueal (días)	1 (1-2)
Estancia en UCI (días)	5 (4-9)
Estancia hospitalaria global (días)	27 (24-38)
Días desde el trasplante hasta la biopsia transbronquial	21 (18-25)
Rechazo celular agudo	49,6%
- A 1	8,8%
- A 2	32,0%
- A 3	8,8%
- A 4	0%

Tabla 8: Tiempos de intubación orotraqueal, estancia en UCI y estancia hospitalaria, así como porcentaje y grado de rechazo en el primer mes.

FACTORES RELACIONADOS CON EL DESARROLLO DE DPI

En el análisis univariante se demostró que ni la edad ni el género del receptor resultaron ser estadísticamente significativos en su relación con la DPI ($p=0,604$ y $0,503$ respectivamente). El tipo de TP (uni o bipulmonar) tampoco se relacionó con la aparición de DPI ($p=0,381$). (Tabla 9)

El uso de inducción con Basiliximab no se relacionó con la DPI ($p=0,124$), aunque sí que se asoció a una reducción muy significativa en la tasa de rechazos agudos en la 3ª semana post-trasplante ($p=0,009$).

En relación con los parámetros hemodinámicos pre-TP del receptor, tan solo el tener un gasto cardíaco bajo se relacionó con la aparición de la DPI ($p=0,042$) (figura 9), quedando el índice cardíaco en el límite de la significación estadística ($p=0,051$) (figura 10). Sin embargo, ni la PAP sistólica, PAP media, PCP, PAD o las RVP se relacionaron con el desarrollo de DPI. De igual manera, ni la hipertensión pulmonar ($p=0,277$), ni la hipertensión pulmonar grave ($p=0,612$) se relacionaron con la DPI.

El tiempo de isquemia prolongado, tanto para el primer como para el segundo pulmón, se relacionaron de forma estadísticamente significativa con el desarrollo de la DPI ($p=0,003$ y $0,022$ respectivamente) (figuras 11 y 12).

En cuanto a las variables relacionadas con el donante, ni la edad, el antecedente de diabetes o el tipo de donante se relacionaron con el desarrollo de DPI. Sin embargo, el antecedente de tabaquismo ($p=0,042$) (figura 13) y el antecedente de HTA sistémica ($p=0,035$) sí que se relacionaron con la DPI.

En cuanto a las consecuencias del desarrollo de DPI, se observó que los pacientes que la desarrollaron tuvieron significativamente más tiempo de intubación orotraqueal ($p=0,000$) y más tiempo de estancia en UCI ($p=0,000$), pero no más tiempo de estancia hospitalaria global ($p=0,178$), ni más rechazos agudos en el control realizado en la 3ª semana post-TP ($p=0,298$).

Variable	Todos	Si DPI	No DPI	p
Edad del receptor en el momento del trasplante (años)	58,5 (51,03-62,25)	59,22 (43,87-62,38)	58,47 (52,61-62,23)	0,604
Género (hombre / mujer)	65,5%/34,5%	66,7%/33,3%	64,8%/35,2%	0,503
Inducción con Basiliximab	50,9%	61,1%	48,4%	0,124
Tipo de trasplante (Uni / bipulmonar)	33,9%/66,1%	30,6%/69,4%	35,2%/64,8%	0,381
Parámetros hemodinámicos pre-TP				
- PAP sistólica (mmHg)	40 (35-50)	45 (37-53)	40 (34-49)	0,089
- PAP media (mmHg)	25,5 (20-30,75)	26,5 (22-32,5)	25 (20-30)	0,361
- PCP (mmHg)	12,69 ± 4,6	12,85 ± 5,6	12,66 ± 4,36	0,849
- PAD (mmHg)	7 (5-11)	8 (5,5-11,5)	6 (5-10)	0,259
- Gasto cardiaco (litros/minuto)	5,22 ± 1,28	4,60 ± 1,21	5,34 ± 1,25	0,042
- Índice cardiaco (litros/minuto/m ²)	2,87 ± 0,72	2,45 ± 0,49	2,98 ± 0,74	0,051
- RVP (Unidades Wood)	2,5 (1,95-3,51)	2,87 (1,97-4,12)	2,5 (1,9-3,08)	0,322
- Hipertensión pulmonar	50,8%	57,1%	48,5%	0,277
Tiempo de isquemia				
- Primer pulmón (minutos)	275 (225-325)	297 (271,25-362,5)	265 (210-315)	0,003
- Segundo pulmón (minutos)	390 (340-456,25)	420 (388,5-475,5)	375 (330-457,5)	0,022
Características del donante				
- Edad del donante (años)	53 (45-62)	56 (44-65)	53 (45,75-62)	0,607
- HTA del donante	34,2%	19,4%	38,5%	0,035
- Diabetes del donante	7,2%	9,4%	6,6%	0,420
- Tabaquismo donante (fumador activo o exfumador / nunca fumador)	43,3%/56,8%	57,6%/42,4%	38,8%/61,2%	0,042
- Tipo donante (muerte encefálica / asistolia)	89,4%/10,6%	85,7%/14,3%	90,3%/9,7%	0,307
Rechazo agudo en el primer mes	49,6%	54,8%	47,5%	0,298
Tiempo de IOT (días)	1 (1-2)	2,5 (1-9)	1 (1-1)	0,000
Estancia en UCI (días)	5 (4-9)	7,5 (4,75-12)	5 (3-8)	0,000
Estancia hospitalaria (días)	27 (24-38)	29 (25-43)	27 (24-36,5)	0,178

Tabla 9: Relaciones entre la DPI y diferentes variables.

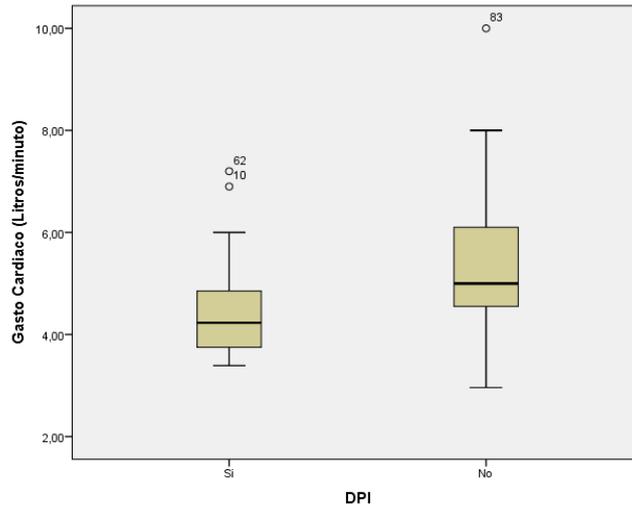


Figura 9: Gasto cardiaco pre-TP más bajo entre los pacientes que desarrollaron DPI ($p=0,042$)

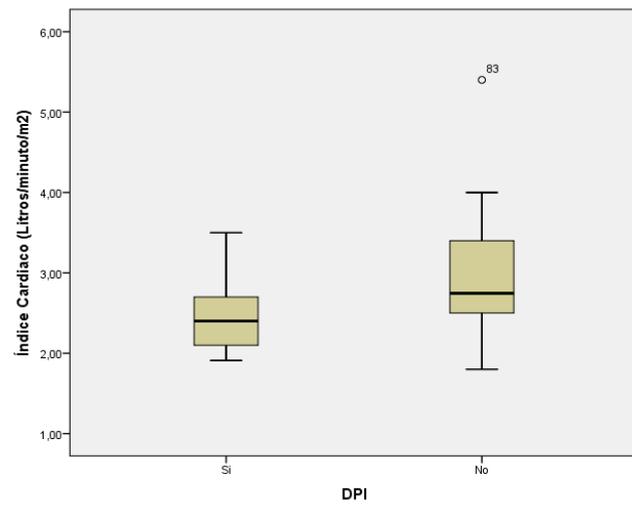


Figura 10: Índice cardiaco pre-TP más bajo entre los pacientes que desarrollaron DPI ($p=0,051$)

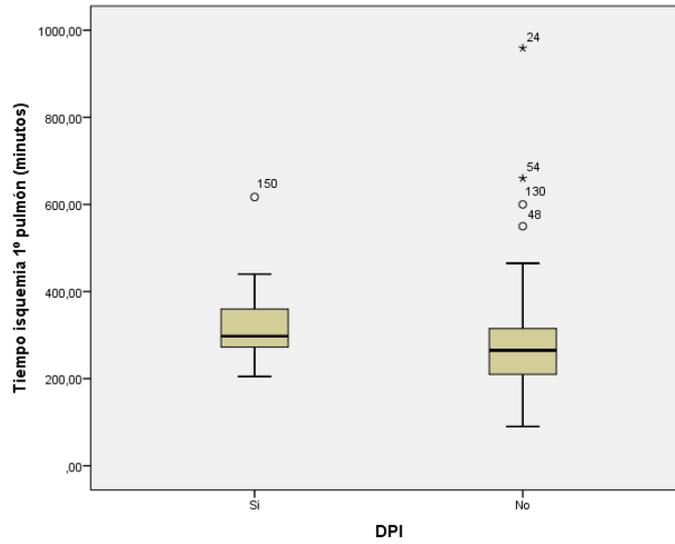


Figura 11: Mayor tiempo de isquemia en el primer pulmón injertado en los pacientes con DPI ($p=0,003$)

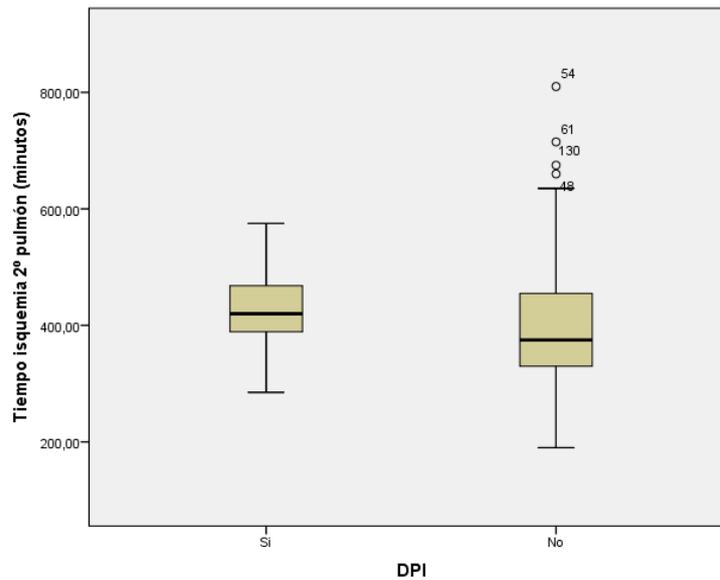


Figura 12: Mayor tiempo de isquemia en el segundo pulmón injertado en los pacientes con DPI ($p=0,022$)

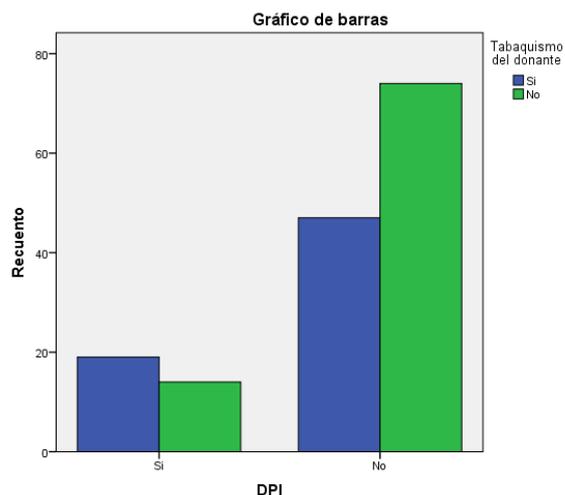


Figura 13: Mayor proporción de donantes con antecedentes de tabaquismo entre los pacientes que desarrollaron DPI

DPI: GRADOS 0-1 VS GRADOS 2-3

Puesto que el grado más frecuente de DPI fue el grado 1 y tradicionalmente se ha asociado con menores complicaciones, se repitió el mismo análisis dividiendo a los pacientes en dos grupos: uno de DPI grados 0-1 (es decir, ausencia de DPI y grado leve), y otro de DPI grados 2-3 (es decir, moderada y severa).

En este caso, tan solo la PAP sistólica elevada, la PAD elevada, el diagnóstico de hipertensión pulmonar pre-TP, y el antecedente de tabaquismo se relacionaron con el desarrollo de DPI 2-3 (ver tabla 10). Sin embargo, el tiempo de isquemia en este caso no se relacionó con la DPI como ocurría en el análisis previo.

De igual manera, los pacientes que desarrollaron DPI grados 2-3 tuvieron significativamente más tiempo de intubación orotraqueal ($p=0,000$), más tiempo de estancia en UCI ($p=0,000$), y más tiempo de estancia hospitalaria global ($p=0,023$), pero no más rechazos agudos en el control realizado en la 3ª semana post-TP ($p=0,069$).

Variable	Todos	DPI 0-1	DPI 2-3	p
Edad del receptor en el momento del trasplante (años)	58,5 (51,03-62,25)	58,41 (51,41-62,28)	59,47 (42,88-62,88)	0,886
Género (hombre / mujer)	65,5%/34,5%	64,7%/3,53%	66,7%/33,3%	0,526
Inducción con Basiliximab	50,9%	49,6%	58,3%	0,286
Tipo de trasplante (Uni / bipulmonar)	33,9%/66,1%	33,8%/66,2%	33,3%/66,7%	0,581
Parámetros hemodinámicos pre-TP				
- PAP sistólica (mmHg)	40 (35-50)	40 (34,75-49)	46 (40-56)	0,022
- PAP media (mmHg)	25,5 (20-30,75)	25 (20-31)	28 (24-33)	0,113
- PCP (mmHg)	12,69 ± 4,6	12,45 ± 4,42	14,44 ± 5,27	0,087
- PAD (mmHg)	7 (5-11)	6 (5-10)	10 (6,25-12)	0,017
- Gasto cardiaco (litros/minuto/)	5,22 ± 1,28	5,29 ± 1,27	4,81 ± 1,35	0,258
- Índice cardiaco (litros/minuto/m ²)	2,87 ± 0,72	2,97 ± 0,73	2,42 ± 0,52	0,052
- RVP (Unidades Wood)	2,5 (1,95-3,51)	2,5 (1,89-3,31)	2,86 (2-4)	0,500
- Hipertensión pulmonar	50,8%	47,7%	73,7%	0,031
- Hipertensión pulmonar grave	14,9%	17,3%	7,1%	0,319
Tiempo de isquemia				
- Primer pulmón (minutos)	275 (225-325)	266 (217,5-315)	295 (258,25-351,25)	0,070
- Segundo pulmón (minutos)	390 (340-456,25)	380 (338,75-456,25)	411,5 (366,25-475,5)	0,287
Características del donante				
- Edad del donante (años)	53 (45-62)	53 (45,5-62)	55 (44-61)	0,986
- HTA del donante	34,2%	35,9%	25%	0,244
- Diabetes del donante	7,2%	6%	15%	0,165
- Tabaquismo donante (fumador activo o exfumador / nunca fumador)	43,3%/56,8%	38,6%/61,4%	76,2%/23,8%	0,001
- Tipo donante (muerte encefálica / asistolia)	89,4%/10,6%	89,6%/10,4%	87%/13%	0,464
Rechazo agudo en el primer mes	49,6%	46,5%	66,7%	0,069
Tiempo de IOT (días)	1 (1-2)	1 (1-1)	5 (1-9)	0,000
Estancia en UCI (días)	5 (4-9)	5 (3-8)	9 (6,25-17,25)	0,000
Estancia hospitalaria (días)	27 (24-38)	27 (24-35)	36,5 (24,75-45,75)	0,023

Tabla 10: Relaciones entre la DPI grado 0-1 VS 2-3, y diferentes variables.

ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

El desarrollo de cualquier grado de DPI tras el TP no se asoció con una mayor mortalidad a largo plazo ($p=0,146$), aunque se observa una tendencia a una mejor supervivencia entre los que no la desarrollaron (figura 14). Sin embargo, sí que se observó una peor supervivencia entre los pacientes que tuvieron DPI grado 3 (figura 15).

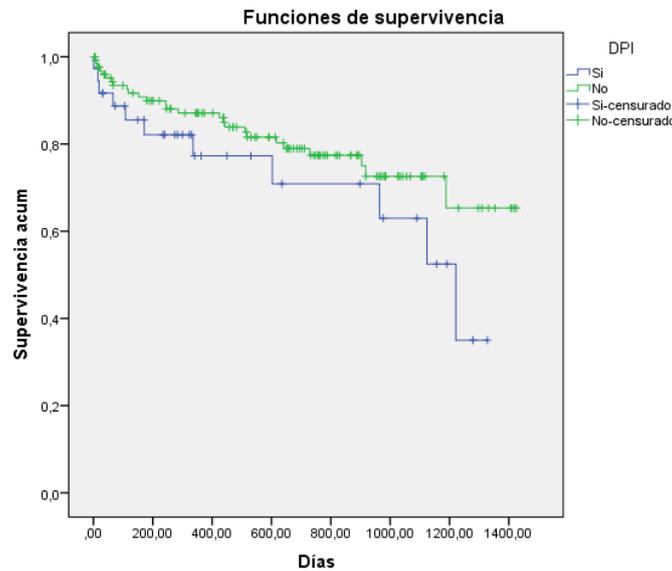


Figura 14: Supervivencia en pacientes con TP con VS sin DPI ($p=0,146$)

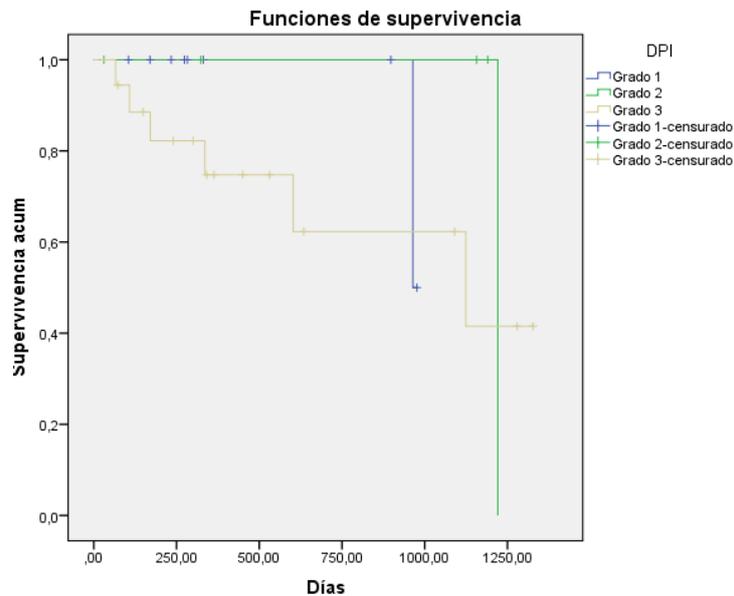


Figura 15: Supervivencia en pacientes con TP según grados de DPI

Tampoco se observaron diferencias en la supervivencia entre los pacientes que no tenían hipertensión pulmonar pre-TP con respecto a los que sí la tenían ($p=0,784$) (figura 16), aunque sí se observó una peor supervivencia de los pacientes que tenían hipertensión pulmonar grave ($p=0,026$) (figura 17).

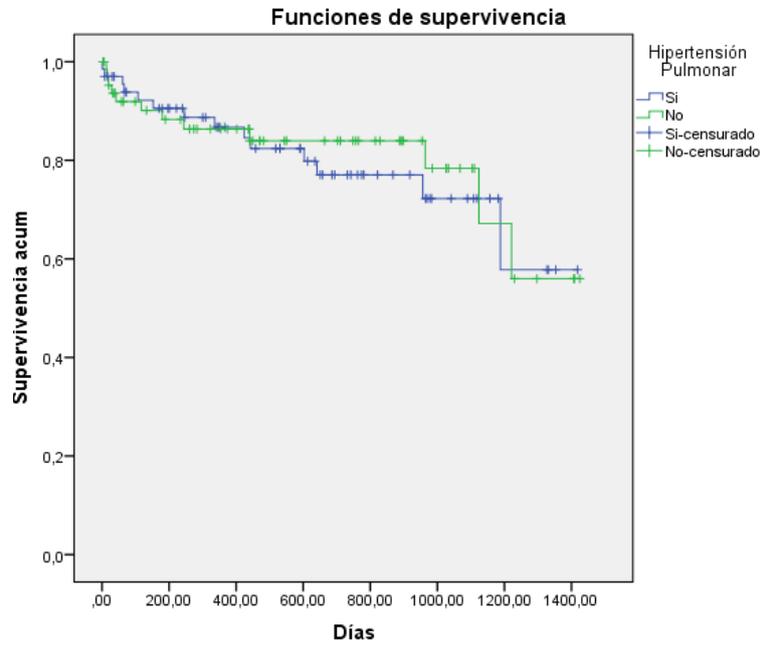


Figura 16: Supervivencia en pacientes con TP en función de si tenían hipertensión pulmonar pre-TP ($p=0,784$)

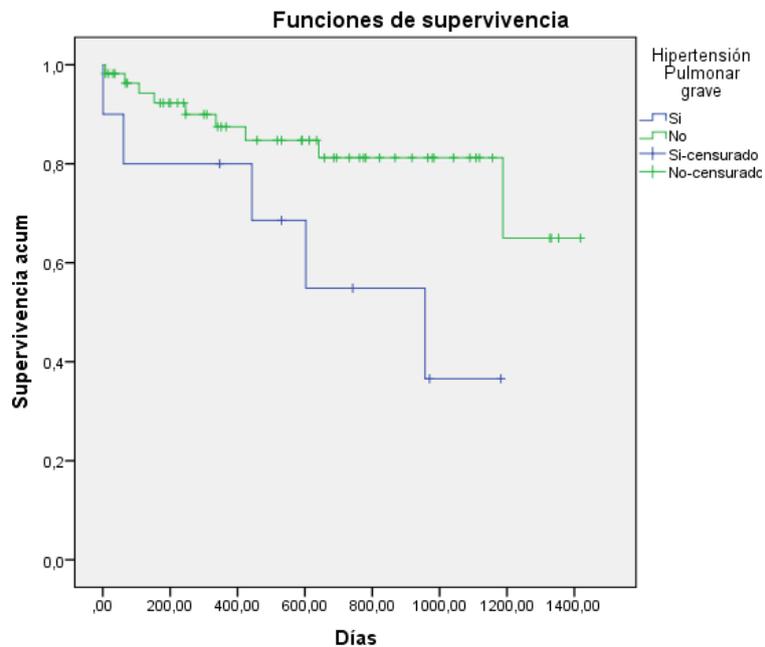


Figura 17: Supervivencia en pacientes con TP en función de si tenían hipertensión pulmonar grave pre-TP ($p=0,026$)

Tampoco hay diferencias en la supervivencia entre los pacientes que recibieron inducción y los que no lo hicieron ($p=0,377$), aunque se observa una tendencia a una mejor supervivencia entre los que sí recibieron inducción (figura 18).

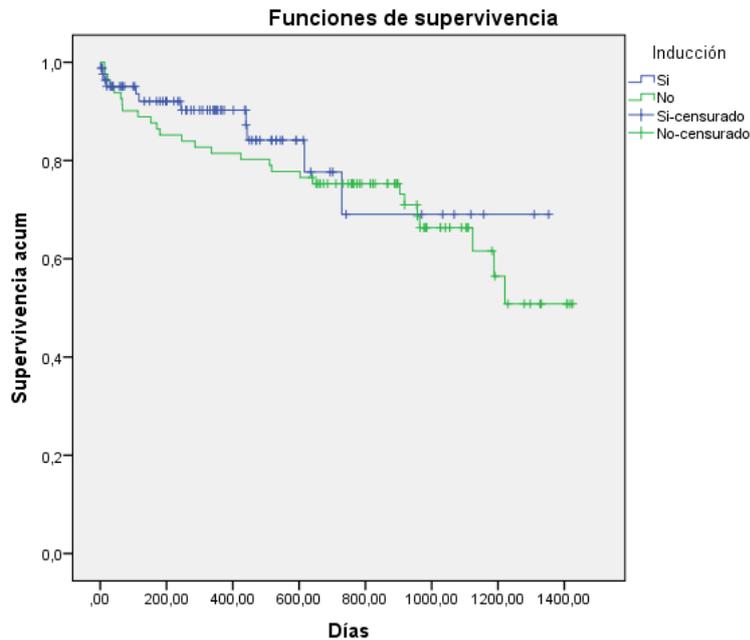


Figura 18: Supervivencia en función de si recibieron inducción ($p=0,377$)

INDUCCIÓN Y RECHAZOS AGUDOS

Adicionalmente se analizó la incidencia de rechazos agudos entre los pacientes que recibieron o no inducción, observándose una menor proporción de rechazos agudos en los pacientes que recibieron inducción ($p=0,009$) (figura 19).

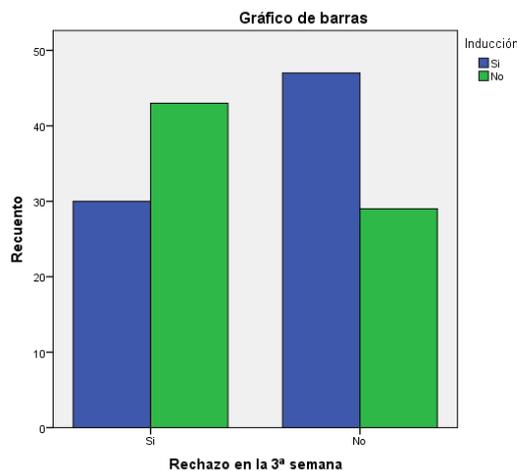


Figura 19: Menor proporción de rechazos agudos entre los pacientes que recibieron inducción ($p=0,009$)

CONCLUSIONES

A la vista de los resultados de nuestro estudio se puede concluir dando respuesta a nuestro objetivo principal, que un mayor tiempo de isquemia, tanto para el primer como para el segundo pulmón, se relacionan con una mayor incidencia de DPI, siendo este resultado el esperado y similar a lo descrito en la bibliografía, ya que se trata de uno de los factores de riesgo clásicos relacionados con el procedimiento.

La incidencia de DPI fue de un 22%, también siendo un resultado esperado y similar a lo descrito en la bibliografía, siendo más frecuente el grado 3 en la primera evaluación en UCI a las 0 horas del TP, y el grado 1 en las 24, 48 y 72 horas. El tiempo de isquemia tanto del primer como del segundo pulmón, relacionado con la aparición de DPI, parece ser un factor de riesgo fundamentalmente para el desarrollo de DPI leve (grado 1), que es el más frecuente, ya que no se asoció con la aparición de DPI grados 2-3.

Gracias al cambio de protocolo realizado en nuestro hospital se pudo disponer de los datos de inducción correspondientes a dos periodos, de tal modo que los pacientes de unos de ellos -aproximadamente la mitad de la cohorte- había recibido inducción con Basiliximab. No se comprobó que dicha inducción se relacionase con la aparición de DPI, resultado que por otra parte era de esperar ya que su mecanismo de acción no tiene el efecto sobre la permeabilidad capilar que caracteriza la DPI. Sin embargo, el uso de inducción con Basiliximab sí que demostró una significativa reducción de los rechazos celulares agudos en la 3ª semana, gracias a su acción sobre los linfocitos T, que son los responsables de la afectación intersticial del rechazo celular.

Aunque clásicamente la hipertensión pulmonar pre-TP del receptor se ha asociado con la aparición de DPI, en nuestra serie no se observó dicha relación, a pesar de que el 50,8% de los receptores que disponían de cateterismo estaban diagnosticados de hipertensión pulmonar. Ni siquiera en los receptores con una hipertensión pulmonar grave (14,9% de los que tenían hipertensión) se pudo observar relación con la aparición de DPI. Este hecho podría ser explicado porque aunque la prevalencia de hipertensión pulmonar pre-TP era alta, su intensidad era leve (25,5 mmHg de mediana). Además, en los últimos años se ha mejorado mucho el manejo del paciente tanto durante la cirugía como en el posoperatorio inmediato, minimizando la aparición de complicaciones. Sin embargo, aunque la hipertensión pulmonar no se relacionó en general con la aparición de la DPI, sí que lo hizo con sus formas más graves (grados 2-3).

En el estudio univariante, el gasto cardiaco bajo se relacionó con la aparición de DPI, quedando el índice cardiaco en el límite de la significación estadística. El hecho de que la hipertensión pulmonar como tal no se relacione con la DPI, pero el gasto cardiaco sí lo haga, puede ser explicado porque es una medida mucho más completa que integra otras características del ventrículo derecho y la circulación pulmonar. Dado que el gasto cardiaco se relaciona con la DPI considerada globalmente, habría cabido esperar que lo hiciera también con la

DPI grados 2 -3 considerada por separado; el hecho de que, sin embargo, esto no ocurra, probablemente es debido al escaso número de los mismos.

Por otra parte, el antecedente de tabaquismo del donante se relacionó con la aparición de DPI tanto en su globalidad como en los grados 2-3, hallazgo que no está claramente descrito en la bibliografía. Esto podría ser explicado por la mayor inflamación pulmonar descrita en los pacientes fumadores, que podría contribuir a una permeabilidad capilar tras la reperfusión más intensa.

Otros factores clásicos como la edad del donante y del receptor, el sexo receptor y la realización de trasplantes unipulmonares, no se relacionaron con la aparición de DPI.

En cuanto a las consecuencias de la DPI, como era de esperar y como está descrito en la bibliografía, se apreció una mayor morbilidad en relación con un mayor tiempo de intubación orotraqueal y un mayor tiempo de estancia en UCI. Además de ello, los pacientes con DPI grados 2-3 tuvieron también mayor tiempo de estancia hospitalaria.

No se constataron diferencias significativas entre la supervivencia de los pacientes que tuvieron DPI y la de los que no la tuvieron. No obstante, los valores observados en los primeros tendieron a ser peores. Como se ve en las gráficas, esa peor tendencia parece tener lugar en las primeras semanas post-TP, y se debería a los pacientes con DPI grado 3, que muestran una peor supervivencia que los grados 1 y 2.

BIBLIOGRAFÍA

1. Christie JD, Carby M, Bag R, Corris P, Hertz M, Weill D; ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction. Report of the ISHLT working group on primary lung graft dysfunction part II: Definition. A consensus statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24:1454–1459
2. Christie JD, Bellamy S, Ware LB, Lederer D, Hadjiliadis D, Lee J, Robinson N, Localio AR, Wille K, Lama V, et al. Construct validity of the definition of primary graft dysfunction after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:1231–1239.
3. Christie JD, Sager JS, Kimmel SE, Ahya VN, Gaughan C, Blumenthal NP, Kotloff RM. Impact of primary graft failure on outcomes following lung transplantation. *Chest* 2005;127:161–165.
4. Cottini SR, Lerch N, de Perrot M, et al. Risk factors for reperfusion injury after lung transplantation. *Intensive Care Med* 2006;32:557-63.
5. Christie JD, Kotloff RM, Ahya VN, et al. The effect of primary graft dysfunction on survival after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1312-6.
6. Diamond JM, Lee JC, Kawut SM, et al. Clinical risk factors for primary graft dysfunction after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:527-34.
7. de Perrot M, Bonser RS, Dark J, et al. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction part III: donor-related risk factors and markers. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:1460-7.
8. Barr ML, Kawut SM, Whelan TP, et al. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction part IV: recipient-related risk factors and markers. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:1468-82.
9. Suarez Lopez VJ, Minambres E, Robles Arista JC, Ballesteros MA. Primary graft dysfunction after lung transplantation. *Med Intensiva*. 2012;36(7):506-12.
10. Galié N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2015 Aug 29.

AGRADECIMIENTOS

Quiero dar las gracias en primer lugar a David Iturbe por el tiempo y la atención que me ha dedicado durante la realización del trabajo. Con él he aprendido el manejo y seguimiento del trasplante pulmonar. Además, ha conseguido que me encante la especialidad de Neumología y que me haya familiarizado con muchos aspectos de la patología respiratoria.

También quiero agradecer su atención al servicio de Cirugía Torácica en general, y en especial a Carlos Álvarez. Me han permitido asistir tanto a una extracción como a un implante de un trasplante pulmonar y ambas han sido experiencias que no olvidaré. Ha sido un auténtico privilegio.

Pero sobre todo quiero agradecer a mi tutor, Víctor Manuel Mora Cuesta, la ayuda y la dedicación que me ha prestado durante todo este tiempo y la implicación que ha mostrado con mi TFG desde el principio; quiero manifestarle aquí mi más sincera gratitud.