



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**Análisis de la Disfunción Crónica del Injerto en
Trasplante Pulmonar.**

Analysis of Chronic Lung Allograft Dysfunction

Autora:

Dña. Claudia Poo Fernández

Directores:

D. David Iturbe Fernández

D. José Manuel Cifrián Martínez

Santander, junio 2021

ÍNDICE

1. RESUMEN	5
2. INTRODUCCIÓN	7
3. OBJETIVOS.....	27
4. MATERIAL Y MÉTODOS	29
4.1.TIPO DE ESTUDIO.....	29
4.2.LUGAR.....	29
4.3.CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL.....	29
4.4.CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	29
4.5.RECOGIDA DE DATOS.....	29
4.6.VARIABLES RECOGIDAS	29
4.7.ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	30
5. RESULTADOS	32
5.1.CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA (Ver anexo I).....	32
5.2.CONTRASTE DE HIPÓTESIS (Ver Anexo II).....	34
5.2.1.DESARROLLO DE CLAD Y SEXO DEL PACIENTE.....	34
5.2.2.DESARROLLO DE CLAD Y TIPO DE TRASPLANTE	34
5.2.3.DESARROLLO DE CLAD Y EDAD AL TRASPLANTE	34
5.2.4.DESARROLLO DE CLAD Y TIPO DE PATOLOGÍA.....	34
5.2.5.DESARROLLO DE CLAD EN FUCIÓN DEL IMC AL TRASPLANTE.....	35
5.2.6.DESARROLLO DE CLAD Y TABAQUISMO DEL PACIENTE	35
5.2.7.DESARROLLO DE CLAD E HIPERTENSIÓN	35
5.2.8.DESARROLLO DE CLAD Y DIABETES MELLITUS	36
5.2.9.DESARROLLO DE CLAD Y ERGE	36
5.2.10.DESARROLLO DE CLAD Y RECHAZOS AGUDOS (RA)	36
5.2.11.DESARROLLO DE CLAD Y AISLAMIENTOS MICROBIOLÓGICOS	37
5.2.12.DESARROLLO DE CLAD Y ANTICUERPOS ANTI HLA	37
5.2.13.DESARROLLO DE CLAD Y EMPAREJAMIENTO CMV	39
5.2.14.DESARROLLO DE CLAD E INFECCIÓN POR CMV	39
5.2.15.DESARROLLO DE CLAD E INDUCCIÓN CON BASILIXIMAB	39
5.2.16.DESARROLLO DE CLAD Y TRATAMIENTO CRÓNICO CON AZITROMICINA	39
5.2.17.DESARROLLO DE CLAD Y TIEMPO DE ISQUEMIA PULMONAR	39
5.2.18.DESARROLLO DE CLAD Y DPI	40
5.2.19.DESARROLLO DE CLAD SEGÚN CARACTERÍSTICAS DEL DONANTE	40

5.3.ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA.....	41
5.4.ANÁLISIS MULTIVARIABLE.....	42
6. DISCUSIÓN	45
7. CONCLUSIONES.....	52
8. BIBLIOGRAFÍA	54
9. AGRADECIMIENTOS.....	59
10. ANEXO I: TABLAS DEL ANÁLISIS DESCRIPTIVO	61
11. ANEXO II: TABLAS DEL CONTRASTE DE HIPÓTESIS	67
12. ANEXO III. GRÁFICAS	72

1. RESUMEN

Contexto: La Disfunción Crónica del Injerto (o CLAD, según sus siglas en inglés), es una complicación que sufren muchos pacientes sometidos a trasplante pulmonar. Condiciona una elevada morbi-mortalidad a los mismos, y en los últimos años se está estudiando con más profundidad. Aun así, su patogenia no está del todo clara, y son múltiples los factores que se le han ido asociando. Se trata de factores tanto intrínsecos al propio procedimiento quirúrgico, así como del donante, del receptor e incluso infecciones y tratamientos.

Objetivos y metodología: Este estudio observacional retrospectivo pretende describir los principales factores asociados al desarrollo de esta patología en los pacientes con trasplantados en el servicio de Neumología del HUMV entre octubre de 2018 y diciembre de 2018. Se calcularon medidas de asociación y correlación para cada variable respecto a la influencia en el desarrollo de CLAD y el tiempo libre de CLAD.

Resultados y conclusiones: se encontraron factores (como la inducción o el tratamiento con azitromicina) asociados de manera significativa ($p < 0,05$) a las variables objetivo, así como medidas de correlación que permiten clasificarlos en factores de riesgo o factores protectores.

Palabras clave: trasplante pulmonar, disfunción crónica del injerto, factor de riesgo, factor protector

Background: Chronic Lung Allograft Dysfunction (CLAD) is a complication that occurs in many patients who undergo lung transplantation. It impairs increased morbidity and mortality, and it has been studied in depth in the last years. Nevertheless its pathogeny remains unclear. Several factors have been associated to this condition, both intrinsic to the surgical procedure and the donor or the receptor as well as infections or treatments.

Objectives and methods: An observational retrospective study was performed to study the main factors associated to the development of CLAD in patients who underwent lung transplantation at the Neumology Service from the HUMV between October 2008 and December 2018. Association and correlation measures were performed for each statistical variable and its influx in CLAD development and CLAD-free survival.

Results and conclusions: some factors were found significantly associated ($p < 0,05$) to the objective variable (such as induction therapy and long term azithromycin treatment), which allows us to determinate whether the factor is a risk or a protective factor.

Keywords: lung transplantation, chronic lung allograft dysfunction, risk factor, protective factor

2. INTRODUCCIÓN

La neumología, rama de la medicina encargada del estudio de las enfermedades respiratorias, no aparece hasta finales del s. XIX-principios del sXX, a pesar de que el estudio de las patologías de las que se encarga ha acompañado al saber médico desde sus orígenes. Gracias a la paleopatología conocemos que ya en el neolítico la tuberculosis mellaba la salud de nuestros antepasados, o que, debido a la arena del desierto, la silicosis ya existía en la civilización egipcia. Aunque nada supieran acerca del pulmón y su función, los primeros médicos se percataron de la importancia de síntomas tales como la disnea, el esputo, la tos o la hemoptisis, y consideraron al aire o *pneuma* uno de los cuatro humores que debían mantenerse en equilibrio para preservar la salud. Durante siglos, el avance en el conocimiento de la patología pulmonar fue lento, condicionado por su contexto sociocultural, pero, no obstante, se fueron haciendo pequeños avances en la descripción de entidades como el asma, las bronquiectasias o la circulación pulmonar. Gracias a avances técnicos como la invención del estetoscopio, el espirómetro o la creación de dispensarios y preventorios antituberculosos surge la tisiología, antesala de la neumología actual; ésta se erige como entidad propia en España tras su separación de la cardiología por la ley de especialidades de 1977 (1). Es ya entrado el siglo XX cuando asistimos, mediante el descubrimiento y vertiginosa evolución de la antibioterapia, al paso de una medicina centrada fundamentalmente en las enfermedades infecciosas, a la era de las enfermedades crónicas; del tratamiento curativo *sensu stricto*, a un tratamiento de mantenimiento, que acompaña al paciente de por vida.

A raíz de estos cambios, surge la idea del trasplante pulmonar, como posible vía final común en el tratamiento del paciente con enfermedad pulmonar crónica en estadio avanzado, brindándole una nueva oportunidad. El 11 de junio de 1963, James D. Hardy, cirujano en el Hospital de la Universidad de Mississippi, trasladó la teoría a la práctica realizando el primer trasplante pulmonar. A pesar de este gran éxito, la supervivencia no fue buena (tan solo de 16 días), al igual que en las intervenciones que con cuentagotas se fueron sucediendo durante la década de los 70 del siglo pasado. Fracasaban debido fundamentalmente a las complicaciones perioperatorias, en su mayoría derivadas de las anastomosis bronquiales. El punto de inflexión lo marcó la incorporación de la ciclosporina como complemento al tratamiento inmunosupresor convencional, por parte de Cooper y su grupo de Toronto. A partir de entonces los éxitos en esta intervención comenzaron a ser cada vez más numerosos, y hoy en día supone una alternativa real para los pacientes con patología pulmonar avanzada no oncológica. En España, el primer trasplante pulmonar sucedió 27 años después del que realizara Hardy. Fue en el hospital Gregorio Marañón de Madrid, a cargo del Dr. Ramón Arcas (2,3). En nuestro centro, el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV), uno de los 7 nosocomios donde se ofrece esta alternativa terapéutica hoy en día en España, se vienen realizando trasplantes pulmonares desde 1997.

Según los datos oficiales que proporciona en su informe anual la ISHLT (International Society for Heart and Lung Transplantation), entidad de referencia en este campo, hasta la actualidad se han realizado más de 70000 trasplantes pulmonares en todo el mundo desde que se tienen registros. Esta cifra está muy limitada por la escasez de injertos disponibles, y la menor supervivencia precoz y tardía que, comparándola con la de otros órganos, brinda el pulmón (se calcula que menos del 1% de los pacientes potencialmente candidatos finalmente consiguen someterse a trasplante pulmonar, y que tan solo el 10% de los donantes multiorgánicos pueden aportar pulmones óptimos para su uso como injerto (2). Los fenómenos que a nivel celular se desencadenan tras la muerte encefálica, como la descarga simpática, el aumento de la presión de los capilares pulmonares junto con el consiguiente daño a su endotelio, o el desarrollo de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (entre otras), propician que a nivel pulmonar se geste un gran edema, que junto con fenómenos derivados de la resucitación, broncoaspiraciones o barotraumas asociados a la ventilación mecánica, dotan de una fragilidad

extrema al órgano potencialmente trasplantable. A pesar de estas limitaciones, anualmente se realizan más de 4500 trasplantes a nivel mundial, repartidos en más de 150 centros trasplantadores (4). Cada año asistimos a un aumento progresivo en estas cifras, gracias a medidas que se van promoviendo para incrementar el número de posibles donantes disponibles, a la aparición de nuevas técnicas como los sistemas de reperfusión *ex vivo*, que permiten acondicionarlos y reconvertir situaciones reversibles para que se trasplanten en condiciones óptimas; o al uso creciente de órganos provenientes de donaciones en asistolia. Las cifras de trasplante bipulmonar aumentan cada año, mientras que las de trasplante unipulmonar se mantienen más o menos estables, representando aproximadamente un 20% del total (2,4).

En cuanto a los resultados, se ha venido observando un aumento en la supervivencia, tanto a corto como a largo plazo, en los últimos años. Aunque la supervivencia a un año post-trasplante ha ido mejorando significativamente gracias a avances técnicos en la cirugía, cuidados perioperatorios, inmunosupresores y manejo médico post-trasplante (ha pasado de cifras inferiores al 45% hasta aproximadamente un 84%), esto no es así en la supervivencia a largo plazo, que ha mejorado, pero mínimamente (2,5). Encontramos que la mediana de supervivencia se encuentra actualmente en 6,2 años, pero si ajustamos estas cifras excluyendo las muertes tempranas (aquellas que se producen en el primer año), la mediana asciende hasta 8,3 años para el trasplante pulmonar en adultos, que es el que realizamos en nuestro centro (4). Desglosando los resultados entre uni y bipulmonar, encontramos que la mediana de supervivencia específica del trasplante bipulmonar en adultos es de 7,8 años, y si excluimos las muertes en el primer año, la cifra asciende hasta 10,2 años. Respecto al trasplante unipulmonar, las cifras son peores, siendo la mediana de supervivencia de 4,8 años, y de 6,5 si solo tenemos en cuenta los pacientes que sobreviven al primer año (4).

Las patologías por las que actualmente mayor número de pacientes se trasplantan son, por orden de frecuencia: fibrosis pulmonar idiopática (FPI), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis quística (FQ), enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) no FPI, enfisema por déficit de Alfa1 antitripsina (DA1AT) e hipertensión arterial pulmonar (HAP). Estas indicaciones, junto con el retrasplante, constituyen el 88,7% de las indicaciones de trasplante pulmonar. El resto de las indicaciones lo conforman entidades como la sarcoidosis, las bronquiectasias no FQ, la linfangioleiomiomatosis (LAM), otros tipos de hipertensión pulmonar, o la histiocitosis de células de Langerhans, entre otras (4). Respecto a la supervivencia, el orden que se sigue no es el mismo, puesto que la patología en la que se observa que ésta es mayor tanto a corto como a largo plazo es la FQ, seguida de HAP, DA1AT, EPID no FPI, EPOC y FPI.

Como hemos mencionado, actualmente es posible que un paciente pueda someterse a un retrasplante. Se trata de un procedimiento poco común, que constituye apenas un 4-5% de todos los trasplantes que se realizan. La mediana de supervivencia, excluyendo las muertes que se producen el primer año post-trasplante es actualmente de 6,2 años. Se debe llevar a cabo una selección muy cautelosa de qué pacientes incluimos de nuevo en lista de espera. Aunque la supervivencia es inferior, es la única opción en algunos casos (4,6).

Al someter a un trasplante a nuestro paciente, debemos tener en cuenta que lo estamos poniendo en contacto directo con células con antígenos extraños para su sistema inmune. Si no queremos que éstas sean reconocidas y eliminadas, arruinando el procedimiento, debemos pautar un tratamiento adecuado para evitar esta destructora respuesta inmune contra el pulmón que acabamos de injertar, conocida como rechazo. El inconveniente de esta terapia inmunosupresora es que la otra parte de la que se encarga el sistema inmune, la de defendernos de los patógenos que puedan causarnos infecciones, así como su labor antitumoral, también se ven inhibidas. Por lo tanto, el trasplante coloca al paciente en una situación en la que deberemos manejar finamente su tratamiento para mantener el equilibrio justo para, por un lado, evitar el rechazo del injerto, y por otro, impedir que su salud se vea comprometida por cualquier infección, neoplasia u otro tipo de amenaza incipiente.

A continuación, nos centraremos en uno de los dos grandes retos que plantea médicamente el trasplante: el desarrollo de un rechazo.

A grandes rasgos, y a modo de explicación pedagógica, existen dos tipos de rechazo: el agudo y el crónico. El primer tipo a su vez lo subdividimos teóricamente, en rechazo celular agudo (consiste en el reconocimiento por parte del linfocito T del receptor del CMH (Complejo Mayor de Histocompatibilidad o HLA por sus siglas en inglés) u otros patógenos presentes en el injerto, desencadenando una intensa cascada inmunológica que desemboca en la lesión del injerto) y rechazo humoral (en este caso, mediado por anticuerpos del receptor contra epítomos HLA del donante, los cuales pueden existir previos al trasplante o desarrollarlos *de novo*) (2,5,6).

El rechazo crónico (término que conceptualmente simplifica excesivamente la biología de esta patología), DCI (Disfunción Crónica del Injerto) o CLAD por sus siglas en inglés (Chronic Lung Allograft Dysfunction), es la mayor causa de morbi-mortalidad tras el trasplante (5–7), y por tanto, la principal limitación a una mejor supervivencia a largo plazo en el trasplante pulmonar, que adicionalmente, deteriora significativamente la calidad de vida y aumenta los costes del tratamiento médico (5). Se trata de un concepto heterogéneo, consecuencia de un complejo proceso que ocurre a nivel molecular, consistente en la disregulación de la reparación de ciertos daños que afectan al injerto (5).

En 1984 se describió por primera vez la disfunción obstructiva progresiva e irreversible del injerto, acompañándose por evidencia histológica catalogada como bronquiolitis obliterante (BO) en biopsias y autopsias. En series posteriores se fueron viendo cantidades variables de infiltrados linfocíticos alrededor de la vía aérea, similares a los vistos en muestras de pulmones con enfermedad injerto contra huésped (EICH) (5,8).

Su historia natural es altamente variable, tanto en términos de debut como de curso clínico. El inicio de la DCI varía entre insidioso, con una caída gradual de la función pulmonar durante años, o abrupto, con progresión rápida en semanas. La mediana de supervivencia tras el comienzo de la DCI en aquellos pacientes con comienzo agudo es de unos 29 meses, mientras que la de aquellos en las que el comienzo es de manera más lenta, la mediana se encuentra en torno a los 58 meses. Típicamente se refiere a una disfunción crónica y progresiva del injerto, pero no se trata de un diagnóstico específico, sino al denominador común tanto de una serie de fenotipos clínicos conocidos y bien definidos actualmente, como a otra serie de presentaciones que aún no han sido bien caracterizado. Desde la descripción de la DCI, los indicios espirométricos han sido el punto de referencia para detectar la aparición de esta. En 2014, Verleden junto con otros expertos en trasplante pulmonar propusieron unas pautas para el diagnóstico de DCI (5,8):

- En pacientes con una caída del FEV₁ (Volumen Espiratorio Máximo en el Primer Segundo (VEMS), según sus siglas en inglés) o bien de la capacidad vital forzada (CVF) mayor o igual al 10% que persiste al menos 3 semanas, comparados con el basal, debe sospecharse DCI, y ser sometidos a evaluación de posibles causas para este deterioro de la función pulmonar.
- Para confirmar el diagnóstico de DCI, no debe encontrarse otra causa que explique la disfunción, y el FEV₁ o la CVF deben caer por debajo del 80% respecto al nivel basal post-trasplante a pesar de un tratamiento adecuado.

Reconociendo la creciente evidencia de diversos fenotipos de disfunción del injerto post-trasplante, se introdujo en 2010, por parte de Glanville, el acrónimo CLAD del que ya hemos hablado (DCI en castellano), como un término que englobaba los fenotipos de los que hablaremos a continuación. No todos los pacientes casan a la perfección con un fenotipo concreto, y hay numerosos factores que pueden confundir de cara a la caracterización precisa de los mismos, como es el caso de los pacientes con trasplante unipulmonar, ya que se ven

influidos por su pulmón nativo. Además, es posible que puedan evolucionar de un fenotipo a otro sin causa aparente (5,8,9).

Por tanto, dentro de la DCI, encontramos diferentes fenotipos con los que poder caracterizar mejor clínicamente a nuestros pacientes:

1.1. Síndrome de Bronquiolitis Obliterante (BOS): se define como la disfunción del injerto de inicio tardío, acompañada a nivel espirométrico de un patrón obstructivo (evidencia de obstrucción al flujo aéreo), con caída persistente del FEV₁ y caracterizado clínicamente por tos seca y disnea de esfuerzo que finalmente se convierte en disnea de reposo, junto con alteraciones en la auscultación y para lo cual no se encuentra otra causa. Su aparición es infrecuente antes de los 3 meses post-trasplante (5,6), y es la presentación clínica con más prevalencia (60-75%) dentro de la DCI (5).

Se establece diagnóstico de BOS (mediante criterios espirométricos), cuando las cifras de FEV₁ descienden más de un 20% en dos medidas consecutivas respecto del basal post-trasplante (calculado con la media de los dos valores máximos de este parámetro, distanciadas al menos 3 semanas), separadas entre 3 y 6 semanas, y habiendo excluido otras causas que pudieran explicarlo (como estenosis de la anastomosis bronquial, rechazo agudo, infección de la vía aérea o hiperinsuflación del pulmón nativo en trasplantes unipulmonares). En función de la disminución del FEV₁, podemos establecer diferentes grados de gravedad, que van de BOS 0 a BOS 3. Aunque estos parámetros fueron los primeros establecidos por la ISHLT en 1993, en 2002 se introdujo como ítem también evaluable de cara al estadiaje BOS el FEF_{25,75} o mesoflujo (flujo espiratorio medio, medido entre el 25% y el 75% de la maniobra de espiración forzada), que es el que más pronto se altera, de cara a detectar precozmente la disfunción del injerto. En esta revisión del 2002 también se incluye un estadio BOS potencial (BOS 0-p) (2,5,10).

La Bronquiolitis Obliterante (BO) es el correlato anatomopatológico del BOS (ver imagen 1). Esta denominación se caracteriza por hallazgos microscópicos consistentes en densas cicatrices de tejido fibroso afectando a la pequeña vía aérea no cartilaginosa. También puede aparecer rechazo vascular crónico, manifestándose como aterosclerosis. La patogenia de estos hallazgos es secuencial: en un primer lugar aparece una inflamación linfocítica submucosa, junto con la disrupción del epitelio de la pequeña vía aérea; posteriormente, va creciendo un tejido de granulación fibromixóide en su lumen, ocasionando una obstrucción que puede ser parcial o total; finalmente, el tejido de granulación se organiza en forma de cicatriz, obliterando la luz de la vía aérea. También es posible observar bronquiectasias, neumonía organizada y varios grados de rechazo celular agudo (6). A menudo también podemos encontrar destrucción de la lámina elástica y del músculo liso peribronquial. En los espacios aéreos distales podemos encontrar, además, mucostasis e histiocitos espumosos en relación con la bronquiolitis obliterante, y pueden ser sugerentes de ello en pequeñas muestras tisulares en las que no encontramos oclusión bronquial o cuando la muestra para analizar no contenga tejido bronquial (lo cual es frecuente en las de biopsia transbronquial (BTB)). Independientemente de este hecho, dado que esta enfermedad da una afectación parcheada y el tamaño de las muestras de la BTB es muy pequeño, se trata de una técnica muy poco sensible para el diagnóstico de bronquiolitis obliterante (5,11).

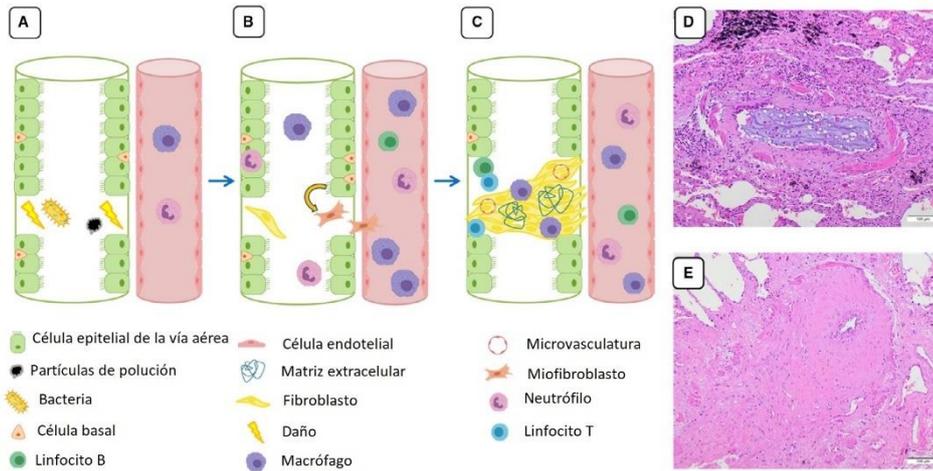


IMAGEN 1. Modificado de Verleden et. al.(11). Mecanismos fisiopatológicos de la fibrosis de la vía aérea en la BO.

- A. Microdaños persistentes llevados a cabo en la vía aérea por determinados agentes conllevan a la destrucción de la barrera epitelial
- B. La destrucción de la barrera epitelial induce el reclutamiento de células inflamatorias desde los vasos adyacentes, conduciendo a una excesiva e incontrolable respuesta inflamatoria, que secundariamente desemboca en el reclutamiento de miofibroblastos regionales y células progenitoras al lugar del daño.
- C. La oclusión de un segmento de la luz de la vía aérea por un agregado de miofibroblastos y depósito de matriz extracelular caracterizados por la presencia de microvasculatura, macrófagos y pérdida de las células basales.
- D. Tinción de hematoxilina y eosina que evidencia la fibrosis de la mucosa y el daño al epitelio respiratorio.
- E. Tinción de hematoxilina y eosina que demuestra la obstrucción fibrótica subtotal de la vía aérea típica en la BO.

En cuanto a pruebas de imagen, la radiografía de tórax es generalmente normal en el momento del debut del BOS, pero la tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR) puede mostrar diversos hallazgos como evidencia de atrapamiento aéreo (patrón en mosaico), bronquiectasias, engrosamiento de la pared bronquial y ocasionalmente opacidades con patrón de "árbol en brote". De éstas, el patrón en mosaico parece ser la mejor característica diagnóstica en comparación con el diagnóstico clínico-espirométrico. Aunque la imagen puede apoyar el diagnóstico de BOS, juega un rol más importante de cara a la exclusión de otras causas de deterioro funcional del injerto (5).

En cuanto al pronóstico del BOS, normalmente se considera que su avance es progresivo, aunque a un ritmo diferente entre pacientes. Se han descrito tres patrones diferentes atendiendo a la pendiente de caída del FEV₁: una evolución rápida, con descenso progresivo e irreversible; un deterioro rápido inicial con posterior estabilización; y un deterioro lento y progresivo (2).

1.2. Disfunción del Injerto Neutrófilica Reversible (NRAD) o Disfunción del Injerto Respondedora a Azitromicina (ARAD): Recientemente se ha descubierto que hasta el 40% de los pacientes con hallazgos clínicos compatibles con BOS responden al tratamiento con azitromicina, demostrando mejorías significativas (hasta de un 10% de ganancia en el FEV₁). Posteriormente se ha observado que estos pacientes respondedores a azitromicina tenían un porcentaje elevado de neutrófilos en el lavado bronquioalveolar (LBA), generalmente más de un 15%. Una reducción de la neutrofilia en la vía aérea tras el tratamiento podría caracterizar a estos pacientes, así como otros

biomarcadores inflamatorios en suero y LBA, aunque aún no es una evidencia sólida (5,7).

Suele desarrollarse durante el primer año para posteriormente progresar lentamente. Por otra parte, se ha empleado el término BOS fibrosa o fibrótica para diferenciar a aquellos que no responden a azitromicina, los cuales tendrían un fenotipo más fibrótico y menos inflamatorio, por tanto (2,5,7).

Los pacientes respondedores a azitromicina podrían caracterizarse radiológicamente por imágenes de enfermedad activa en vía aérea en la TACAR, como nódulos centrolobulillares y opacidades con patrón de árbol en brotes.

Hay que remarcar que la neutrofilia en el LBA ha sido asociada con infecciones, como la bronquiolitis linfocítica, por lo que la respuesta a la azitromicina podría reflejar el efecto de este tratamiento en la modulación de la infección, o que la NRAD/ARAD sería un marcador de bronquiolitis linfocítica. Por otra parte, se ha visto que entre un 30 y un 40% de los pacientes que responden a azitromicina desarrollan una pérdida de función del injerto en forma de BOS, típicamente dentro del primer año. Por tanto, BOS, NRAD y bronquiolitis linfocítica reflejarían un espectro de hallazgos pertenecientes a la misma condición fisiopatológica, cuyos límites no están bien esclarecidos a día de hoy (2,5,7).

1.3. Síndrome del Injerto Restrictivo (RAS): propuesta en 2011 por Sato et al. (12). Entre un 25 y un 35% de los pacientes que cumplen los criterios basados en el FEV₁ para DCI, no tienen fenotipo de BOS, y desarrollan progresivamente defectos espirométricos de características restrictivas: comúnmente nos referimos a este ente clínico como RAS. Supone una prevalencia que va de un 18 a un 30% del total de pacientes con DCI según estudios, como ya hemos mencionado, y es el fenotipo que avanza más rápidamente y tiene peor pronóstico (2,8).

Tras los primeros estudios que comenzaban a reportar las características fenotípicas de estos pacientes, los expertos en DCI consideraron que la afectación restrictiva pulmonar de estos pacientes se trataba más bien de un factor de confusión, más que de una manifestación de la propia DCI. Posteriormente, se pasó a incluirlos dentro de un grupo denominado “DCI atípica”, pero no se profundizó más en su caracterización. Es recientemente cuando se comienza a trabajar para establecer diferentes criterios diagnósticos. En un principio nos basábamos en un diagnóstico meramente espirométrico (FEV₁ y TLC (Capacidad Pulmonar Total, por sus siglas en inglés)). Paralelamente, se comenzó a ver que muchos de los pacientes con RAS tenían hallazgos radiológicos comunes, como las opacidades en vidrio deslustrado o las opacidades intersticiales, las cuales hasta en un 41% se situaban en zonas superiores (8,13). La definición que por consenso se emplea actualmente para caracterizar al fenotipo de RAS se basa en la presencia de tres criterios fundamentales (8):

- Caída del FEV_{1 mayor} o igual a un 20% respecto a su valor basal (media de las dos mejores cifras post-trasplante separadas al menos tres semanas entre sí).
- Caída concomitante de la TLC igual o mayor de un 10%, comparada con su valor basal de referencia (media de las dos mediciones de TLC tomadas a la vez (o cerca en el tiempo) de las dos mejores cifras de FEV₁ postoperatorias).
- Presencia de opacidades persistentes en pruebas radiológicas de tórax: opacidades parenquimatosas con o sin base pleural mediante TACAR o radiografía de tórax si el primero no está disponible.

Si la fisiología restrictiva y las opacidades radiológicas persisten después de 3 meses a pesar de un esfuerzo terapéutico adecuado, se confirma el diagnóstico de RAS. Es

importante tener en cuenta que esta definición se aplica a fenotipo RAS *de novo*. Si, en cambio, se desarrolla posteriormente al fenotipo BOS (hablaríamos entonces de fenotipo mixto de DCI), el valor basal de TLC debería ser tomado de la última TLC tomada con BOS establecido, para minimizar el efecto que el atrapamiento aéreo tendría sobre la CVF. Además, si solo nos basamos en criterios espirométricos sin tener en cuenta los radiológicos (por dificultad respecto a la disponibilidad de pruebas de imagen) , deberíamos hablar de “probable RAS” (8).

El RAS se caracteriza radiológicamente (en la TACAR), a diferencia del BOS, por la aparición de alteraciones compatibles con enfermedad intersticial, como las bronquiectasias de tracción, áreas de consolidación central y periférica, patrón reticular, atrapamiento aéreo, engrosamiento septal y pleural, áreas con patrón en vidrio deslustrado, pérdida de volumen... Las alteraciones parenquimatosas parecen tener una predominancia en la zona periférica, y aunque en los primeros estudios se sugería una afectación centrada en los vértices pulmonares, esto no ha sido ratificado en estudios posteriores. De un 60 a un 95% de los pacientes con RAS presentan al menos uno de estos hallazgos en el momento de su diagnóstico. Además, se ha visto que en aproximadamente el 50% de los pacientes con RAS ya mostraban cambios parenquimatosos en estudios previos al debut de la DCI (fundamentalmente consolidaciones y opacidades en vidrio deslustrado), lo que viene a demostrar que los pacientes con infiltrados persistentes deben ser subsidiarios de un seguimiento más intensivo antes incluso de que comience el deterioro espirométrico. En los estadios primarios, podemos observar opacidades en vidrio deslustrado (más del 50% de los pacientes), mientras que en estadios más avanzados, destacan consolidaciones (más del 60% de los pacientes presentan alteraciones reticulares y consolidaciones, aunque sin claro predominio apical; cuando éstas son graves y multilobares, muestran correlación con caídas de la TLC y peor pronóstico) y pérdida de volumen (8). Por otra parte, se está viendo que la resonancia magnética (RM) puede ser prometedora de cara a la evaluación periódica, aportando el beneficio de la ausencia de ser una técnica libre de radiación ionizante, aunque su utilidad no está bien establecida hoy en día. Además, se ha visto que el PET con F-18 FDG también podría ser de ayuda para el diagnóstico de RAS, ya que éste mostraría áreas con hiperactividad metabólica en las regiones periféricas (subpleurales). No obstante, se recomiendan estudios mediante TACAR con cortes de 3mm como máximo, en inspiración y sin contraste para todos los pacientes con DCI que presenten caídas de la CVF, de la TLC o que muestren opacidades persistentes en radiografías de tórax. Estas opacidades persistentes (durante al menos 3 meses), con afectación multilobar con o sin alteraciones pleurales, son el sello de identidad radiológico del RAS (5,8,13).

Anatomopatológicamente, vemos que el RAS muestra alteraciones complejas, caracterizadas por una inflamación paucicelular, acompañada de distintos grados de fibrosis y elastosis parenquimatosas (ver imagen 2) en las zonas periféricas del pulmón, afectando además de a los sacos alveolares (con formación de membranas hialinas), intersticio y septos interlobares, a la pleura visceral (a estos hallazgos se les conoce como fibroelastosis pleuroparenquimatosa, y se caracteriza por depósitos de colágeno hipocelulares junto con engrosamiento septal a dichos niveles). Los estudios anatomopatológicos revelan una clara diferenciación entre zonas sanas y zonas afectas, así como hallazgos compatibles con obliteración de la vía aérea o BO (5,6,8,13). Entre un 25 y un 35% de los pacientes, presentan además hallazgos compatibles con fibrosis similar a la NINE (Neumonía Intersticial No Específica) o a la neumonía organizada. También se ha observado que alteraciones como el enfisema subpleural y/o paraseptal inducido por fibrosis puede constituir el tercer patrón histopatológico característico de esta entidad, y que podría asociarse con un relativo mejor pronóstico y menor inflamación reflejada en las muestras de LBA. Otros autores reportan haber hallado

hasta en un 81% de los pacientes daño alveolar difuso agudo u organizado, particularmente en aquellas muestras obtenidas dentro del primer año de inicio del RAS. Estos hallazgos, además, se ha visto que tienden a confluir con las zonas de fibroelastosis pleuroparenquimatosa anteriormente comentadas. Es por esto por lo que ciertos estudios indican que el hallazgo de daño alveolar difuso (DAD) hallado en muestras de BTBs predicen el posterior desarrollo de RAS, es decir: el daño alveolar difuso representa un estadio temprano del RAS, y su presencia en biopsias fundamentalmente a partir de los 3 meses post-trasplante sería un precursor de la consiguiente disfunción del injerto, según estas investigaciones. Hay quienes hablan ya de un espectro continuo entre ambas entidades, el RAS y el DAD. Este último, aunque no se considera un hallazgo específico, es considerado como la expresión más grave de daño pulmonar agudo (5,8,13). Últimamente, varios autores vienen reportando en pacientes con DCI y patrón restrictivo desarrollado tras un trasplante bilateral, un patrón en la biopsia al que han denominado neumonía organizada fibrinoide aguda (AFOP por sus siglas en inglés), con un curso más fulminante. Se trata de una entidad muy poco descrita, y no está claro si es un fenotipo independiente o si se trata de una forma particularmente agresiva del RAS. Ópticamente se caracteriza por depósitos de fibrina intra-alveolar, peribronquiolar, subpleural o paraseptal, con cierta proliferación fibroblástica dentro del espacio alveolar, así como mínimos infiltrados inflamatorios. Estas áreas a menudo son adyacentes a aquellas con fibroelastosis, lo que puede sugerir que el daño pulmonar puede preceder al desarrollo de fibrosis, especialmente secundario a daño microvascular. Es plausible que este daño microvascular resulte de rechazo celular subclínico (quizá éste el mayor factor de riesgo de cara a desarrollar DCI) o mediado por anticuerpos, aunque aún no está claro. La AFOP parece ser un estadio temprano de la enfermedad, en la que, debido a daño microvascular, se deposita fibrina. Su resolución incompleta resultaría en una "limpieza" defectuosa de la misma, probablemente en relación con alteraciones macrofágicas, o bien a daño repetitivo, desembocando en fibroelastosis intra-alveolar que mencionábamos previamente (5,8,11).

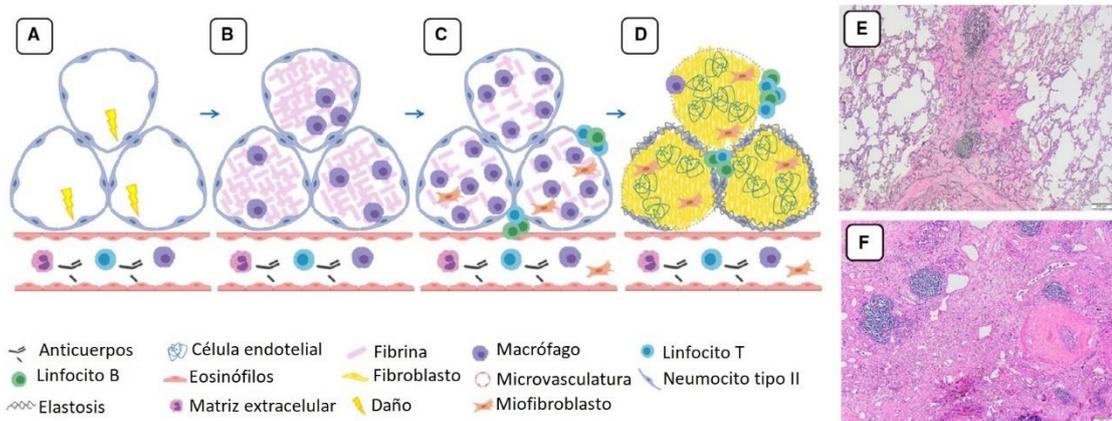


IMAGEN 2. Modificado de Verleden et al.(11). Mecanismos fisiopatológicos de la fibroelastosis alveolar.

- Multitud de daños pueden afectar al alveolo
- Los anticuerpos uniéndose a los capilares pulmonares o el mantenimiento del daño en el alveolo perturba la membrana alveolocapilar, lo cual favorece el paso de fibrina a los alveolos
- Esto degenera en un aumento de la respuesta inflamatoria que fundamentalmente busca eliminar la fibrina, pero falla, generando una respuesta humoral adicional junto con el reclutamiento de miofibroblastos.
- Finalmente, los alveolos se llenan completamente de miofibroblastos.
- La tinción para elastina demuestra fibrosis paraseptal e intraalveolar junto con elastosis septal.
- Tinción de hematoxilina y eosina que muestra fibrosis consolidada y remodelado obliterante de la vía aérea con pérdida completa del parénquima alveolar y agregados linfocitarios dispersos.

Por tanto, estos hallazgos en muestras de pacientes con RAS nos dan pistas acerca del desarrollo temporal de la enfermedad, desde el rechazo celular, pasando por el daño pulmonar, hasta llegar a la fibrosis, siendo por tanto, un proceso dinámico (8).

Aunque los criterios que hemos detallado en párrafos anteriores se basan en parte en los valores de TLC, en ocasiones no podemos considerarlo dado que no siempre se dispone de pletismógrafo, o bien en trasplantes unipulmonares, debido a los efectos espirométricos del pulmón nativo. En estas ocasiones pueden identificarse datos espirométricos indirectos de RAS tanto si desciende la CVF respecto a su valor basal, como si el cociente FEV_1/CVF es superior respecto al basal. Es importante remarcar que no todos estos pacientes tendrán RAS, sino que esta información nos señala a una población sobre la que profundizar, mediante pletismografía o TACAR, acerca de su fenotipo concreto (8). En pacientes trasplantados unipulmonares, es necesario realizar más estudios, ya que la hiperinsuflación en aquellos pacientes con enfisema y la pérdida de volumen en aquellos con fibrosis pulmonar puede llevar a interpretaciones erróneas de la realidad (8).

Los pacientes con RAS clínicamente pueden referir disnea, fiebre, tos irritativa, síntomas de pleuritis, opresión y/o dolor torácico, así como pérdida de peso. En el examen clínico podemos apreciar crepitantes gruesos o sonidos bronquiales, así como hipoxemia (8).

Generalmente, se describen tres tipos de patrones de progresión en estos pacientes:

- Pacientes con insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica (similar al síndrome de distress respiratorio del adulto o SDRA), que generalmente conduce a la muerte o al retrasplante del paciente. Aparecen opacidades pulmonares bilaterales en las pruebas de imagen, así como hipoxemia grave. En los explantes se han hallado entidades como la AFOP, neumonía organizada y DAD, pero también hallazgos de BO (8).
- Patrón de progresión escalonado. Se caracterizan por episodios recurrentes de hipoxemia aguda, hospitalización y/o necesidad de ventilación mecánica. Estas exacerbaciones son seguidas de intervalos de cierta estabilidad clínica, en los que la función pulmonar mejora, se estabiliza o continúa decayendo. Radiológicamente presentan opacidades en vidrio deslustrado y/o consolidaciones, que predominan durante las exacerbaciones agudas y posteriormente evolucionan a cambios progresivos compatibles con fibrosis. Ninguno de estos pacientes generalmente se recupera completamente (8).
- Pacientes con cambios radiológicos progresivos (fibrosis de predominio apical) y caída de la función pulmonar de manera gradual. Generalmente determina un mejor pronóstico que aquellos pacientes con los otros dos patrones descritos (8).

En cuanto a cifras, se ha visto que la supervivencia de este grupo de pacientes, en comparación con aquellos diagnosticados de BOS es significativamente peor. Una posible razón para el peor pronóstico de los pacientes con RAS podría ser que las exacerbaciones agudas (distress respiratorio, subsidiario de oxigenoterapia o ventilación mecánica y hospitalización) son una característica típica de esta enfermedad que hasta en un 25% de los casos les conduce o bien a la muerte o bien a un retrasplante urgente (13).

Con la experiencia, vamos observando que algunos pacientes pueden mostrar un fenotipo mixto entre BOS y RAS (obstrutivo-restrictivo) desde el inicio de la DCI, mientras que otros pueden virar de uno (BOS) a otro (mixto) a lo largo del tiempo, como hemos mencionado anteriormente, lo cual en ambos casos puede repercutir en la supervivencia (5,8,14). Hay un alto grado de

solapamiento entre RAS y BOS, siendo la BO el común denominador, que incluiría particularmente un proceso fibroproliferativo que afecta a los bronquiolos terminales. Entre un 67 y un 88% de las muestras anatomopatológicas de pacientes con RAS presentaban también hallazgos compatibles con BO, lo que sugiere que la DCI podría desarrollarse a partir de múltiples etiologías simultáneamente, y que los pacientes con BOS podrían evolucionar a RAS según avanza esta entidad. Este hallazgo también podría ser indicativo de que parte de esa limitación al flujo aéreo que podríamos observar en las pruebas funcionales respiratorias probablemente se deba a estas lesiones asociadas al fenotipo BOS (5,6,8,13).

Como venimos diciendo a lo largo de la exposición, la DCI constituye la primera causa de morbi-mortalidad post-trasplante. Se ha visto que es responsable del 0,1% de muertes en los primeros 30 días, del 4,3% de muertes entre el primer mes y el primer año post trasplante, del 25,5% de las muertes entre el primer año y los 3 años, del 29,3% de fallecimientos entre los 3 y 5 años, del 24,4% entre los 5 y 10 años post-trasplante, y del 21% de las muertes que tienen lugar más allá de los 10 años post-trasplante. Por tanto, observamos que durante el primer año es una causa de muerte minoritaria, al contrario de lo que ocurre a partir de este momento, donde se sitúa como principal causa de muerte en los trasplantados pulmonares (15). Se calcula que cada subida en la escala de DCI (CLAD 1-4) implica la triplicación en el riesgo de mortalidad. Su inicio de manera temprana, durante los primeros 2 años, se asocia con una pérdida más rápida de función pulmonar y un aumento en la mortalidad, independientemente del fenotipo que presente. Aunque no hay un consenso (debido a las diferencias entre los centros trasplantadores, su experiencia, trayectoria, etc.), según los datos de la ISHLT, en el primer año, un 8,5% de los trasplantados desarrollan BOS, y esta cifra aumenta a un 67,1% en los 10 primeros años (ver imagen 3); la mediana de supervivencia de estos pacientes que desarrollaron BOS durante el primer año, fue de 511 días mientras que la de aquellos que desarrollaron el BOS más allá de los 3 años post-trasplante fue de 2000 días (4,8,12,16). La mediana de tiempo libre de BOS, excluyendo los pacientes que sobreviven menos de 14 días, es de 5 años: es decir, a los 5 años aproximadamente el 50% de los trasplantados habrán desarrollado BOS. Además, se ha observado que cuando se trata de un retrasplante, el paciente desarrolla BOS antes. Respecto a los pacientes con RAS, la mediana de supervivencia en los pacientes que lo desarrollaron durante el primer año fue de 181 días, mientras que la de los pacientes que lo desarrollaron más allá de los 3 años post-trasplante fue de 473. Como vemos, el fenotipo RAS asocia más mortalidad que el BOS. Además, aquellos pacientes con RAS presentan peores resultados en el retrasplante, y parece que es más probable que lo desarrollen en el nuevo injerto (5).

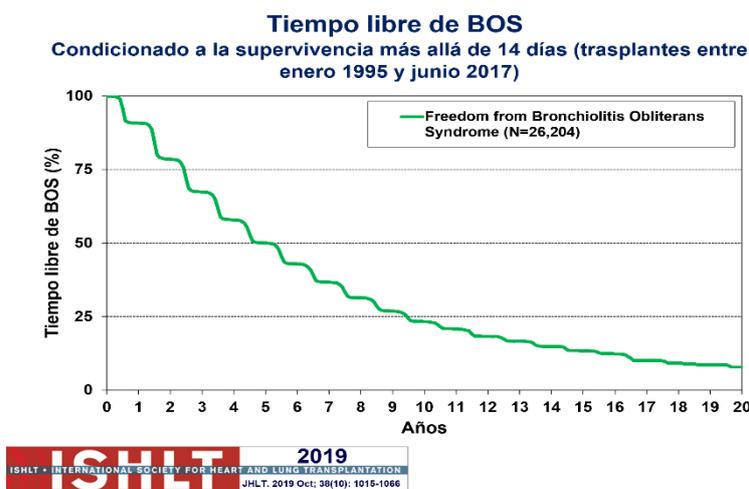


IMAGEN 3. Modificado de *ISHLT Report 2019* (4). Curva Kaplan-Meier de tiempo libre de BOS en años.

No obstante, hay que remarcar que hay pacientes que se recuperan del daño en el injerto, pero nunca progresan a DCI.

En cuanto al desglose por patologías, no se observan diferencias significativas en cuanto al tiempo libre de DCI, aunque se puede apreciar que en los pacientes trasplantados por FQ sí que la mediana de tiempo libre de DCI se alcanza unos meses más tarde que en el resto de las patologías (15).

El evento más importante en la patogénesis de la DCI es el desplazamiento del epitelio normal por tejido fibrótico, que ocupa un lugar diferente en función de si se trata de un fenotipo BOS (intraluminal) o RAS (parénquima y vía aérea). Por lo tanto, un microambiente que favorezca la fibroproliferación epitelial pondría en marcha la “maquinaria” de la DCI. El lugar donde se produzca la agresión también puede determinar el riesgo, así como el fenotipo de DCI: por ejemplo, si se produce en el alveolo, en pequeña vía aérea o en vías aéreas de mayor calibre. Inferimos que el BOS se precede de cierto daño a la pequeña vía aérea, mientras que, en el RAS, el daño puede afectar a la pequeña vía aérea pero también se extiende distalmente al alveolo. No obstante, conviene tener en cuenta que hay pacientes que se recuperan del daño en el injerto y nunca progresan a DCI (5).

En cuanto a la teorización de los posibles mecanismos implicados en la patogénesis de esta entidad, en los últimos años se han producido muchos avances en este sentido. Por una parte, la teoría más aceptada y estudiada, es la del daño al injerto y la reparación disregulada de éste. Numerosos estudios observacionales han venido asociando mecanismos, tanto dependientes como independientes de la aloinmunidad, al desarrollo de DCI. Como sabemos, tras un daño a un tejido, independientemente de su etiología, se desencadena una cascada de eventos para repararlos. La inflamación predomina en las primeras etapas, seguida de la proliferación y finalmente el remodelado. Durante la fase inflamatoria, las células dañadas y muertas son depuradas, junto con los patógenos y otro tipo de sustancias de desecho. Durante la fase proliferativa, tienen lugar procesos de angiogénesis, fibroplasia, epitelización y contracción de la herida. Los fibroblastos crean una nueva matriz extracelular gracias a la producción de colágeno y fibronectina, mientras que las células epiteliales proliferan y migran hacia la superficie de la herida, cubriéndola de nuevo tejido; finalmente, los miofibroblastos se contraen, disminuyendo el tamaño de esta. Durante la fase de remodelado, el colágeno se realinea siguiendo las líneas de tensión, y las células que ya no son necesarias son eliminadas por apoptosis. Este proceso de curación, sin embargo, puede ser frágil y susceptible de ser interrumpido, evitando de manera crónica que la herida sea reparada (5). Es aquí donde entra una de las hipótesis más aceptadas, que propone que el origen de la DCI esté en una interrupción y disregulación de mecanismo, lo cual ocasionaría la generación de fenómenos de fibrosis en lugar de la regeneración del tejido dañado.

La fase inflamatoria del proceso de reparación de la lesión involucra la afluencia leucocitaria, mediada por quimiocinas ELR-CXC inducibles por interferón, las cuales interactúan con un receptor denominado CXCR3 para reclutar linfocitos citotóxicos al lugar del daño. Estos ligandos de CXCR3 juegan importantes roles (en modelos animales) en procesos de rechazo tanto agudo como crónico; neutralizándolos se observa una disminución de la expresión de CXCR3 por parte de las células mononucleares, lo cual y traduce en una disminución de la obstrucción de la vía aérea. Tanto el epitelio como el endotelio dañado aumentan su expresión de quimiocinas ELR-CXC, y se ha visto que su concentración en muestras de LBA durante el daño están aumentadas, lo que posteriormente se ha visto que se relaciona con el desarrollo de DCI. Por otra parte, se ha observado que los niveles de estas quimiocinas están también aumentados durante infecciones virales de tipo adquirido en la comunidad, y sus altos niveles predicen una peor función del injerto hasta 6 meses después de haberse recuperado de la misma. Por tanto, estos estudios sugieren que el sistema CXCR3-ligando podría preparar el escenario durante la agresión para posteriormente desarrollar una DCI mediante el reclutamiento de linfocitos citotóxicos al

injerto; una vez allí, estos linfocitos podrían reconocer moléculas HLA del donante, perpetuando y extendiendo el daño, en lugar de repararlo (5).

Se ha visto que, además, la inflamación neutrofílica también tendría su papel en el desarrollo de la DCI. La molécula CXCL8 (o IL8) interactúa con su receptor CXCR2, actuando como potente agente quimiotáctico para los neutrófilos. Se ha visto que está elevado en muestras de LBAs de pacientes con DCI, y además su elevación precede dicha patología. Además, CXCL8 se encuentra elevado durante la infección por *Pseudomonas aeruginosa* y tras episodios de aspiración gástrica (lo cual podría ser un mecanismo en común de desarrollo de DCI en ambos casos). Además, el tratamiento con azitromicina disminuye la neutrofilia (como hemos comentado previamente en relación con el fenotipo NRAD/ARAD) y la expresión de CXCL8, y así mismo podría prevenir la DCI, aunque hay que remarcar que también se ha observado que los pacientes pueden desarrollar neutrofilia en el LBA a pesar de la azitromicina. El rol de los neutrófilos en la patogénesis de la DCI, no obstante, no está claro aún, y el rol de CXCL8 como promotor de la obstrucción al flujo aéreo no ha mostrado tener relación con la neutrofilia en modelos animales (ratones). También se han relacionado mecanismos como el del CXCR2-ligando con la angiogénesis mediada por HIF-1a durante el periodo de isquemia de la vía aérea. Por tanto, un importante rol de esta molécula CXCL8 podría ser también la promoción de la angiogénesis necesaria para la fibroproliferación, que como hemos comentado antes, parece estar en relación con el desarrollo de DCI (5,6,8). La infección por *P. aeruginosa*, por su parte, induce el daño epitelial y estimula la proliferación de fibroblastos mediante una vía dependiente de la IL 1 α . Adicionalmente, se ha visto cierta implicación de determinados factores de crecimiento, como el PDGF (factor de crecimiento derivado de plaquetas) está aumentado en LBAs de pacientes con DCI, y su inhibición en modelos animales reduce la proliferación de miofibroblastos, músculo liso y cambios obliterantes; el TGF β (factor de crecimiento transformante beta), factor de crecimiento hepatocitario e IGF1 (factor de crecimiento insulínico tipo 1) también han sido identificados como posibles agentes contribuyentes a la fibroproliferación, y posiblemente implicados en el desarrollo de DCI (5).

Parece que además de clínica, funcional y radiológica y anatomopatológicamente también existen diferencias a nivel etiopatogénico entre fenotipos, a pesar de que como hemos mencionado, hay un cierto grado de solapamiento entre ellos. Hay mucha evidencia en cuanto a un teórico microambiente proinflamatorio con aumento de la expresión de IL-5, elastasa de neutrófilos, pentaxina-3, IL-6, CXCL-10 y otros agentes quimiotácticos en los pacientes con RAS en comparación con aquellos con BOS. Por otra parte, se ha visto que el VEGF, marcador de angiogénesis, está disminuido en el RAS. El daño vascular también se ha relacionado con esta patología en cuanto a la disminución de capilares y la presencia de pequeños linfocitos y células plasmáticas asociadas a engrosamiento intimal tanto en arterias como en venas. Además, se ha observado la presencia de células B organizadas en folículos, así como aumento de IgG 1-4 e IgM en muestras de LBA con respecto al BOS (5,6,8,13). Algunos estudios sugieren que podría existir un papel por parte de los eosinófilos en el caso de la DCI tipo RAS. Se ha visto que hasta el 82% de los pacientes con este fenotipo tuvieron al menos un episodio de aumento del recuento de eosinófilos (igual o mayor al 2%) en el LBA durante su seguimiento, lo cual posteriormente se asoció con una evolución más tórpida, y en última instancia con el fallecimiento del paciente (9). En el momento del diagnóstico de DCI restrictiva o RAS, las concentraciones de IL-6 y CXCL-10 en LBAs estaban aumentadas en comparación con sujetos con BOS y con sujetos control, mientras que las concentraciones de VEGF estaban disminuidas. Además, se ha visto que existe correlación entre estos mediadores y la supervivencia tras el diagnóstico (9). Por otra parte, se ha visto que los niveles de ciertas citocinas como IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IFN γ y TNF α en biopsias de donantes, no predisponen a un posterior desarrollo de DCI restrictiva, mientras que los niveles de IL-6 del donante sí que predispondrían al desarrollo de BOS, lo que sugiere que los daños pretrasplante no jugarían un papel importante en el desarrollo de RAS (9). Otros estudios muestran que el DAD de inicio tardío supone un factor de riesgo para el desarrollo de DCI restrictiva, en cambio el DAD de inicio temprano constituiría un

factor de riesgo en el desarrollo de BOS (8,9,14). Recientemente se ha descubierto el rol de ciertas moléculas denominadas alarminas alveolares, importantes factores proinflamatorios, en el desarrollo de RAS. Un ejemplo es la proteína S100, la cual estaba significativamente aumentada en muestras de LBAs de pacientes con DCI restrictiva en comparación con los pacientes con DCI tipo BOS y control (9). Se ha visto que los pacientes con RAS desarrollan más episodios de bronquiolitis linfocítica (rechazo agudo B2) antes del diagnóstico en comparación con aquellos diagnosticados de BOS. Además, la enfermedad basal, especialmente la EPOC y la FPI se asociaron más con RAS según otro estudio. Cada vez más evidencia postula los anticuerpos anti HLA donante específicos (DSAs) y el rechazo mediado por anticuerpos como factores de riesgo para el desarrollo de RAS. Los DSAs son anticuerpos que se dirigen contra antígenos del injerto, siendo sintetizados de novo o preexistentes. Éstos han sido relacionados con el desarrollo de DCI, y recientemente se ha reportado que eran más comunes en el fenotipo RAS que en el BOS. La sensibilización pretrasplante, especialmente con DSAs también se asocia con DCI (ver imagen 3). Se ha visto que el emparejamiento HLA a nivel de eplets fue un factor de riesgo mayor para RAS, especialmente el mal emparejamiento de HLA DRB1,3,4 y 5 y DQ A y B. Por otra parte, se ha descrito la existencia de otro tipo de anticuerpos, dependientes de clase y título que pueden promover la acomodación del injerto (5,8,11).

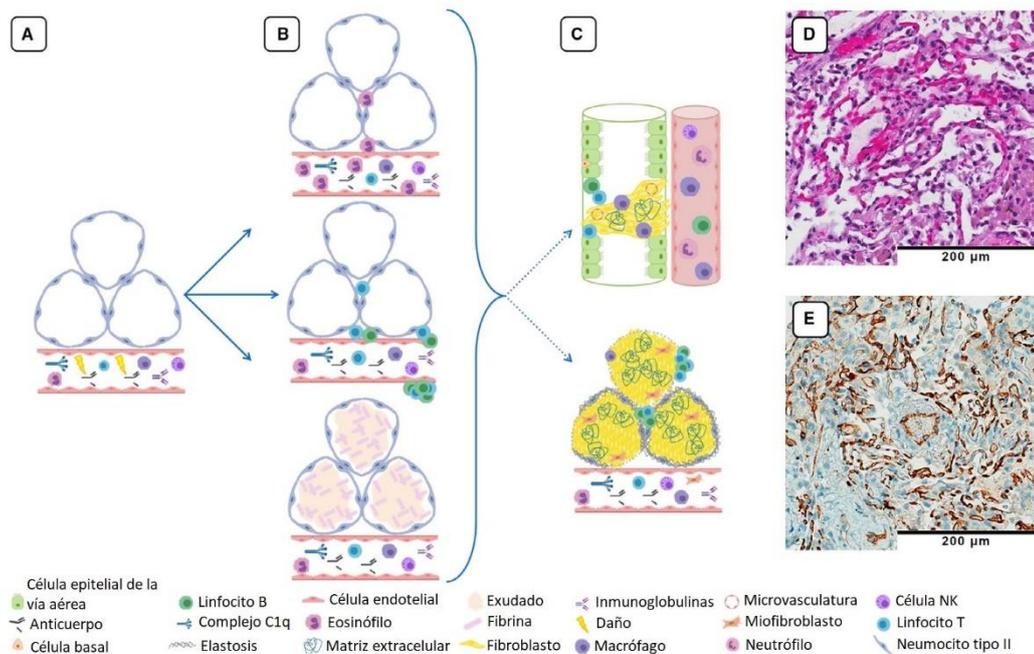


IMAGEN 4. Modificado de *Verleden et al.*(11). Mecanismos fisiopatológicos del rechazo mediado por anticuerpos

- A. DSAs circulantes se unen a la pared endotelial, lo que conduce a la activación del complemento, con el consiguiente depósito de productos de desecho como C4d.
- B. Diferentes respuestas a la exposición permanente a DSAs inducen RA celular persistente (arriba), capilaritis neutrofílica con posible extravasación de neutrófilos y migración de estos al espacio alveolar (medio) y daño pulmonar agudo, con depósito de fibrina y formación de membranas hialinas (abajo)
- C. Finalmente tiene lugar el desarrollo de BO mediante la invasión capilar peribronquiolar o la fibroelastosis como se vio en las ilustraciones anteriores.
- D. Tinción de hematoxilina y eosina de parénquima pulmonar con aumento de los macrófagos marginalizados, neutrófilos y granulocitos.
- E. Positividad para C4d completa de manera circunferencial en el endotelio.

Respecto a los posibles factores de riesgo para el desarrollo de DCI, tema sobre el cual versará fundamentalmente nuestro trabajo, se han descrito ciertas entidades que debemos tener en cuenta de cara a optimizar nuestro tratamiento y focalizar el seguimiento del paciente, así como para ayudarnos a comprender y desmadejar la complicada red, principalmente inmunológica, sobre la que se fundamenta el desarrollo de esta patología. En cuanto a los fenotipos, en este aspecto están más caracterizados los relacionados con el BOS, aunque es cierto que muchos de ellos se ve que son compartidos entre esta entidad y el RAS. Algunas de ellas ya se vienen intuyendo a lo largo de la exposición, y otras procedemos a comentar más profusamente a continuación.

Rechazo agudo: se han relacionado especialmente aquellos episodios recurrentes y severos, manifestados como bronquiolitis linfocítica (grado B), debidos al desarrollo de DSAs. Se trata de un factor de riesgo tanto para BOS como para RAS. El grado A se caracteriza por un infiltrado linfocitario perivascular, y no se sabe mediante qué mecanismo se relaciona con la obliteración de pequeña vía aérea. En cambio, el grado B es considerado una lesión precursora de la bronquiolitis obliterante, y muchos estudios lo relacionan con el desarrollo de DCI; de hecho, se trata de un mejor predictor de DCI que el grado A. Recientemente se ha visto que la bronquiolitis linfocítica de inicio tardío era factor de riesgo para BOS pero no para RAS, y otro demostró que la bronquiolitis linfocítica es factor de riesgo para BOS y RAS, y que la bronquiolitis linfocítica grave aparecía más en los pacientes con RAS que en los que desarrollaban BOS (5,6,8,9).

1.4. Infección viral: tiene especial relevancia el citomegalovirus (CMV), que produce también bronquiolitis obliterante en no trasplantados y que en los primeros 6 meses post-trasplante puede producir una neumonitis que aumenta en gran medida el riesgo de desarrollar BOS. El VHS6, el VEB y ciertos virus responsables de infecciones adquiridas en la comunidad también pueden tener implicación en el desarrollo de DCI pero de manera menos relevante (6,8,9).

1.5. Infección y colonización bacteriana y fúngica: debemos prestar especial atención a los patógenos *P. aeruginosa* y *Aspergillus fumigatus*, ya que en el momento en el que aparezcan cultivos positivos aun sin dar lugar a infección clínica (colonización), debemos pautar tratamiento (6). Se ha visto que la colonización por especies del género *Aspergillus* que tengan un tamaño de conidia lo suficientemente pequeño como para alcanzar la vía aérea distal (<2µm) es factor de riesgo en el desarrollo de DCI. En cambio, si la conidia es de mayor tamaño, se deposita en vía aérea de mayor tamaño, por lo que no aumenta el riesgo de DCI (5,6,8,9).

1.6. Disfunción primaria del injerto (DPI): Se trata de un daño agudo en el injerto, caracterizado clínicamente por hipoxemia e infiltrados alveolares en el injerto, que se corresponden con edema subyacente, desarrollados dentro de las primeras 72h post-trasplante. Su implicación en el desarrollo de BOS está influenciada por la gravedad con la que debute, y se debe al daño oxidativo que acontece, junto con la disminución de la concentración de óxido nítrico (NO) en los neumocitos y al desarrollo de DSAs de tipo 2 (6,17).

1.7. Reflujo gastroesofágico (RGE): si existe, debemos llevar a cabo un tratamiento agresivo del mismo. Se ha visto que el procedimiento quirúrgico conocido como funduplicatura de Nissen disminuye el riesgo de desarrollar BOS (6).

1.8. Tipo de trasplante: los pacientes con trasplante unipulmonar desarrollan en mayor medida BOS que aquellos que se someten a trasplante bipulmonar, al menos en pacientes trasplantados por EPOC (6).

1.9. Autoinmunidad y aloinmunidad pretrasplante: se ha visto que el desarrollo de anticuerpos frente a epítomos normalmente ocultos (como el colágeno tipo V o la α 1-tubulina) que se exponen tras el daño al epitelio respiratorio del injerto generado durante el periodo de isquemia y la reperfusión, condicionan un mayor riesgo de

desarrollar BOS. En pacientes con anticuerpos anti HLA de tipo 1A, el riesgo de desarrollar BOS está aumentado (5,6).

Hay estudios que mostrarían además una mayor predisposición al desarrollo de RAS en mujeres, como el de Todd et al. (8,13,14), o que es más frecuente en pacientes jóvenes, como los de Sato et al. y Verleden et al. (12,18); no obstante, no parecen del todo concluyentes.

Todos estos factores de riesgo representan cada una de las piezas del complejo engranaje que pone en marcha el mecanismo que finalmente desemboca en el desarrollo de una disfunción crónica del injerto en el trasplante pulmonar. Como podemos ver a lo largo de la exposición, la inmunidad juega un papel decisivo en esta patología, y representa uno de los campos de estudio en expansión actualmente en esta área. Se viene estudiando tanto las respuestas inmunes efectoras y reguladoras y su rol en la DCI, el papel de la inmunidad humoral, la autoinmunidad restringida al pulmón, así como el papel de la inmunidad innata. En los próximos párrafos vamos a tratar de desgranar el conocimiento que se tiene actualmente sobre el papel del sistema inmune en la gestación de la DCI, según la evidencia científica más reciente.

La respuesta inmune tipo Th1 está muy asociada al rechazo agudo, y en menor medida al rechazo crónico. Su principal citoquina es el IFN γ , pero también lo son la IL2, la IL12 y la linfotoxina o TNF α . Estas moléculas inducen respuestas inflamatorias responsables de la destrucción de patógenos intracelulares. Si esta respuesta inmune es excesiva, se produce un daño tisular descontrolado, por lo que debe existir otra respuesta que lo contrarreste, clásicamente la Th2. Las citoquinas de esta respuesta Th2, incluyen la IL4, IL5 e IL13, que promueven la inmunidad humoral (en mucosas, fenómenos alérgicos...). Se ha descrito el posible rol de esta respuesta inmune tipo Th2 tanto en enfermedades fibroproliferativas como en la DCI, ya que se ha visto que la IL13 está aumentada en muestras de LBAs de pacientes con DCI, y en modelos animales de BOS a los que se les ha realizado tanto neutralización in vivo como delección genética de la IL13 se ha visto que disminuía la obliteración. Por otra parte, las quimiocinas CCL2/MCP1, que influyen esta respuesta Th2, están aumentadas en muestras de LBAs de pacientes con rechazo agudo y DCI, y modelos animales de BOS tratados con anticuerpos neutralizadores de CCL2 disminuyeron su obliteración. CCL2 también promueve la producción por parte de las células epiteliales de la metaloproteasa 9 de matriz inducida por TGF β (MMP-9), implicada en la fibroplasia y el remodelado (5).

Cada vez más evidencia sugiere que la IL17, prototipo de la respuesta Th17 también tiene su papel en la DCI. Las células Th17 median en la sensibilización y la autoinmunidad a antígenos crípticos, como el colágeno V o la $\kappa\alpha 1$ tubulina ($K\alpha 1T$), que se exponen tras el daño al epitelio pulmonar. $K\alpha 1T$ es una proteína de membrana implicada en las uniones tipo gap, y los anticuerpos dirigidos frente a ella desencadenan respuestas profibróticas mediadas por factores de crecimiento como VEGF, TGF β o HGF, conduciendo a cambios profibróticos. Esta sensibilización generada a raíz de cambios tisulares en el injerto, y mediada, como decimos por la respuesta Th17, se ha visto que está asociada con un aumento del riesgo de desarrollar DCI: las citocinas tipo Th17, como el TGF β , IL1 β , IL6 e IL23 junto con la IL17, están elevadas en este tipo de pacientes. La neutralización de la IL6, que reduce la producción de células Th17 se asoció con una importante reducción en la obliteración de la vía aérea del injerto pulmonar en modelos animales con BOS, y en otro estudio con modelos animales en los que se neutralizó dicha interleukina, incluso se previno el desarrollo de BO. Por tanto, esta respuesta inmune Th17, desencadenada frente a antígenos crípticos expuestos tras el daño al injerto, podría ser un importante mecanismo detrás de la DCI, una explicación que nos aporta un nexo de unión entre ambos fenómenos (el daño tisular y la DCI), que convergerían en este punto (respuesta efectora Th17) (5).

Una vez ha ocurrido el daño tisular, debe haber un balance entre las respuestas efectora y la reguladora (T-reg o Th3), de manera que se evite la disfunción progresiva del órgano. Las células

T-reg son las CD4+ o linfocitos T *helper*, caracterizadas por la alta expresión constitutiva del factor de transcripción FoxP3 y que tienen la capacidad de disminuir la respuesta efectora. Estudios mediante citometría de flujo realizados en células obtenidas de muestras de LBAs de pacientes trasplantados demostraron que las células Treg CD4+ FoxP3+ podían distinguir aquellos pacientes estables de aquellos que desarrollarían DCI. Otro estudio demostró que el recuento de T-reg en sangre periférica era menor en pacientes con BOS y RAS, mientras que los recuentos altos de T-reg en el primer trimestre predecían un menor riesgo de desarrollar DCI. En definitiva, estos estudios vienen a sugerir que una prevención efectiva de la DCI postrasplante puede depender de la contrarregulación de la respuesta efectora (tipo Th1, 2 y 17), preservando o aumentando la respuesta inmune reguladora CD4+ (5).

La falta de linfocitos T-reg, junto con el daño infringido al injerto, podrían determinar el desarrollo de un fenómeno de autoinmunidad restringida al pulmón, que explicaremos en las próximas líneas. Durante la maduración de los linfocitos, éstos sufren el fenómeno denominado selección negativa, que tiene lugar en el timo, y cuya finalidad es evitar que reaccionen ante antígenos propios. Los timocitos no expresan autoantígenos propios como los que se exponen durante el trasplante de pulmón, por lo que se generan linfocitos reactivos frente a los mismos, y es responsabilidad de los linfocitos T-reg suprimirlos. Además, por su parte, las infecciones respiratorias virales pueden dañar el epitelio pulmonar, contrarregular los T-reg y generar una autoinmunidad restringida al pulmón. Dos de estos autoantígenos crípticos de los que hablamos, y de los más estudiados son los ya mencionados colágeno V y $\text{K}\alpha\text{1T}$. El primero ha sido detectado en muestras de LBAs realizadas a ratones trasplantados, en las cuales además se ha visto que se genera una respuesta inmune celular mediada por IFN γ . Otro estudio mostró que la transfusión de células T sensibilizadas frente a este autoantígeno a ratones trasplantados con isoinjertos, indujo cambios similares al rechazo agudo celular y a la bronquiolitis linfocítica. En humanos, aquellos en los que se ha detectado respuesta inmune específica contra el colágeno V, se ha visto que presentaban mayor riesgo de DPI y DCI. Análogamente, los anticuerpos frente a $\text{K}\alpha\text{1T}$ se correlacionan con el desarrollo de DCI. En un estudio con ratones tratados con moléculas anti-HLA1 desarrollaron anticuerpos frente al colágeno V y a $\text{K}\alpha\text{1T}$ de novo. En humanos se ha visto una fuerte relación entre alo sensibilización mediada por DSAs y el desarrollo de autoinmunidad restringida al pulmón (anticuerpos anti colágeno V y $\text{K}\alpha\text{1T}$), y, por otra parte, la autoinmunidad restringida al pulmón pretrasplante fue asociada con el desarrollo de DSAs post trasplante, así como con un aumento del riesgo de desarrollo de DPI y DCI. Tanto la auto como la aloinmunidad, por tanto, pueden ocurrir a la vez y conducir la una a la otra. Los autoanticuerpos de la autoinmunidad restringida al pulmón (LRAs) podrían ser más importantes que los DSAs; se ha visto que, en la terapia dirigida contra anticuerpos en pacientes con DSAs y LRAs, ésta sólo fue efectiva reduciendo el riesgo de DCI en aquellos cuyos títulos de LRAs disminuyeron (5,8).

Todos estos fenómenos que comentamos en los párrafos previos se refieren a mecanismos puestos en marcha por la llamada inmunidad adaptativa. La otra gran pata sobre la que se sustenta el sistema inmune es la inmunidad innata, la cual se viene describiendo cada vez más como un potencial cofactor en el daño al injerto, con una alorreactividad exagerada y con el desarrollo de DCI por tanto. Cualquier mecanismo de daño tisular genera la propagación de ciertas señales de peligro (“PAMPs” o “DAMPs”, patrones moleculares asociados a patógenos o a peligro, según sus siglas en inglés), que activan vía los TLRs (toll-like receptors) y otros receptores de reconocimiento de patrones a las células presentadoras de antígenos. Ciertos polimorfismos de TLRs como el 2, 4 o 9, así como el receptor lipopolisacárido CD14 han sido asociados con el desarrollo de DCI (5). El ácido hialurónico es de particular interés en la patogénesis de la DCI. En su forma de alto peso molecular forma parte de la matriz extracelular, y puede favorecer la atenuación de fenómenos inflamatorios. Mediante cualquier daño, es fragmentado, pasando a ser de bajo peso molecular, considerado un patrón molecular asociado a daño o DAMP. Los TLRs (en este caso los de tipo 2 y 4) son capaces de detectarlo, así como otro tipo de receptores reconocedores de patrones, como el CD44. En muestras de LBAs de

pacientes con DCI se ha visto un aumento de la concentración de ácido hialurónico en plasma, y en ratones trasplantados pulmonares a los que se les administró ácido hialurónico de bajo peso molecular, se observó una expansión de linfocitos T específicos de aloantígenos. Otro estudio comparó pacientes trasplantados con BOS y RAS frente a aquellos sin DCI: aquellos con BOS y RAS mostraron un aumento de la concentración de ciertos DAMPs, concretamente esta diferencia fue mayor en los pacientes con RAS, comparándolos con aquellos sin DCI (2,5).

Por tanto, como vemos, los mecanismos que conducen al pulmón trasplantado, aparentemente sano, al desarrollo de una patología con tanta relevancia clínica como la DCI están empezando a comprenderse. Se trata de una compleja interconexión de diversos mecanismos de daño tisular, como se ha comentado en ocasiones previas, que junto con los fenómenos de respuesta inmunológica desencadenados al respecto, generan una espiral de cambios inflamatorios y posteriormente fibroproliferativos que conducen a nuestro paciente a un deterioro más o menos rápido de su situación clínica. Cuando diagnosticamos que un paciente ha desarrollado una DCI, generalmente las estrategias terapéuticas, como veremos posteriormente, no son muy efectivas, por lo que aquellas encaminadas a prevenirlo podrían darnos unos mejores resultados.

Para evitar encontrarnos ante esta situación, o retrasarla el máximo posible, en primer lugar, a modo de prevención, debemos llevar a cabo una inmunosupresión inicialmente agresiva. La mayoría de trasplantados reciben algún tipo de terapia de inducción, cada vez más con antagonistas de la IL2 como es el basiliximab, que es concretamente el que se emplea en nuestro centro. La terapia de inducción ha sido asociada con un aumento del tiempo libre de DCI comparado con aquellos que no la reciben. Sin embargo, la elección del fármaco óptimo aún no se ha estandarizado. Alemtuzumab (anticuerpo monoclonal anti CD52, proteína expresada en linfocitos B, T, células dendríticas y monocitos) se asoció con un mayor tiempo libre de rechazo celular agudo, DCI y mejoró la supervivencia comparándose con la timoglobulina antitimocítica, el dactilizumab (anti CD-25, subunidad alfa del receptor de IL2) o no dar inducción, según varios estudios observacionales. El problema es que el alemtuzumab aumenta de manera importante el riesgo de infecciones graves (2,5,6,8).

Respecto a la inmunosupresión de mantenimiento, hay más consenso. La evidencia parece mostrar menor incidencia de DCI cuando tratamos con tacrólimus versus ciclosporina, aunque no se aprecian diferencias respecto a las tasas de rechazo celular agudo o en la supervivencia. Los datos para otros trasplantes de órgano sólido apoyan el uso de micofenolato de mofetilo (MMF) frente a azatioprina, pero en trasplante pulmonar no son aún concluyentes. La última información de la ISHLT al respecto revela que la pauta tacrólimus + MMF fue el régimen de mantenimiento más común en los adultos trasplantados de pulmón (2,5,6,8,15,18).

Junto con estos tratamientos inmunosupresores, debemos tener en cuenta la profilaxis antiCMV (con valganciclovir), además, nuestro paciente debe estar adecuadamente vacunado contra el neumococo y cada año contra la gripe. Es importante, por otra parte, tratar de reducir el tiempo de isquemia fría del injerto. Como hemos mencionado anteriormente, si existe RGE, debemos tratarlo ya que es un factor de riesgo para el desarrollo de DCI, mediante intervención quirúrgica (funduplicatura de Nissen), si la terapia con inhibidores de la bomba de protones (IBPs) no es suficiente; se recomienda considerarla en pacientes con DCI y RGE confirmado mediante prueba diagnóstica (las sales biliares en LBA, un biomarcador de aspiración, podrían informar mejor sobre qué pacientes podrían beneficiarse más) (2,5,6,8,13,19).

Finalmente, se suele pautar a todos los pacientes azitromicina de larga duración, no como antibiótico, sino por su efecto inmunomodulador, como hemos comentado previamente. La azitromicina ha sido descrita como potencial agente capaz de mejorar el tiempo libre de DCI, la función pulmonar en el post-trasplante tardío en aproximadamente el 35% de los pacientes con DCI establecida, así como la supervivencia a largo plazo. También se ha visto que es capaz de

atenuar la inflamación sistémica y de la vía aérea durante al menos 2 años postrasplante. Los macrólidos vienen siendo asociados con un acortamiento del periodo de requerimiento de ventilación mecánica post-trasplante, así como a una disminución de la mortalidad a 6 meses en pacientes con daño pulmonar agudo; sin embargo, su impacto sobre la función precoz del injerto aún no está clara. También se ha visto que los niveles séricos, tanto en donante como en receptor, de ciertas citocinas, antes y después del trasplante (que representarían el estado inflamatorio pretrasplante de ambos), han sido asociadas con disfunción temprana del injerto. El tratamiento con azitromicina ha demostrado reducir la inflamación de la vía aérea en un modelo de daño por isquemia-reperfusión en ratones. Este fármaco también ha demostrado disminuir la inflamación de la vía aérea mediada por la IL17 tras el trasplante. Se ha visto que los pacientes con patrón espirométrico obstructivo de manera temprana post-trasplante se ha asociado con una disminución del tiempo libre de DCI y de la supervivencia en general. Esto podría ser el resultado de infecciones, rechazos agudos o daño por isquemia-reperfusión en el periodo temprano post-trasplante, que a veces se manifiesta como DPI. Se ha llevado a cabo un ensayo clínico randomizado doble ciego, comparando el tratamiento pre-trasplante y post-trasplante precoz con azitromicina oral durante 31 días versus placebo, de cara a valorar una posible mejoría funcional de los pacientes durante los tres primeros meses, según su FEV₁. Adicionalmente, a modo de objetivos secundarios, se estudiaron la duración del periodo intubado, los días conectado a ventilación mecánica, la estancia en cuidados intensivos y en planta de hospitalización, la prevalencia y severidad de la DPI, los rechazos agudos histológicos grado A y B, la función pulmonar a los 6 meses post-trasplante, la inflamación sistémica (mediante niveles de PCR) y de la vía aérea (niveles de IL-6 e IL-8 en muestras de LBAs), la distancia recorrida en el test de 6 minutos marcha (6MM), la supervivencia global y el tiempo libre de DCI a los 2 años post-trasplante. Aunque este estudio no fue capaz de demostrar una mejoría en la función precoz del injerto (entendida como un aumento del FEV₁ mayor o igual a un 15% durante los 3 primeros meses), ni en el resto de parámetros secundarios estudiados, sí que confirmó las propiedades antiinflamatorias del mismo: hacia el día 30 post-trasplante se aprecia ya una tendencia hacia una menor neutrofilia en el LBA (p=0,09), así como una menor concentración de IL-8 (p=0,04) en el grupo de intervención; el día 90 la diferencia ya es significativa (p=0,002); no obstante, no se observaron diferencias estadísticamente significativas los días 1 y 180. Además, tras el trasplante, los pacientes del grupo placebo tenían un mayor número de cultivos respiratorios positivos en comparación con el grupo intervención, pero a los 6 meses no había diferencias estadísticamente significativas. Parece que el potencial antimicrobiano de la azitromicina, observada en esta variable, contribuiría además a disminuir la inflamación de la vía aérea, observada en la descrita anteriormente. Por otro lado, sí que se observó cierta tendencia en el día 30 del estudio, en el grupo tratado con azitromicina, hacia unas mayores cifras de FEV₁, aunque no fueron diferencias significativas estadísticamente. In vitro, además, la azitromicina muestra efectos en la atenuación de la producción de factores de crecimiento fibroblástico y del VEGF (2,5–7).

Cuando el cuadro evoluciona y ya nos encontramos ante un paciente con DCI, el protocolo no está bien establecido, y varía en función de la gravedad, del régimen inmunosupresor pautado de inicio, de las preferencias del centro trasplantador... Las opciones con las que contamos son:

- Pautar azitromicina (250mg) de larga duración, si no se había pautado previamente a modo de profilaxis. Se recomienda iniciar tratamiento en cualquier paciente que desarrolle DCI, y especialmente en aquellos con BOS, ya que se piensa que el RAS es resistente a azitromicina, aunque se necesitan más estudios para confirmarlo (5–8).
- Cambio del régimen inmunosupresor. Generalmente se trata de pasar de ciclosporina a tacrólimus, y de azatioprina a MMF (en el caso que no existiese pauta inicial de tacrólimus + ciclosporina), aunque a día de hoy no existe un tratamiento estandarizado al 100% (2,5,6,8).
- Adicionalmente (2,5,6,8):

- Fotoaféresis extracorpórea. Consiste en la extracción de sangre del paciente, aislando los leucocitos, los cuales exponemos a luz UV en presencia de 8-metoxipsoraleno, lo cual facilita la creación de uniones covalentes en las bases pirimidínicas del material genético, en las moléculas de superficie celular y en ciertos componentes citoplasmáticos, lo que parece desembocar en la apoptosis celular de los linfocitos y en la inducción de células T-regs. Esta técnica se emplea además de en este caso, en el tratamiento del linfoma, del EICH o en el rechazo agudo celular en trasplante de corazón. Las mejores respuestas se han dado en pacientes con DCI precoz y más en el fenotipo BOS, mientras que en el RAS y en aquellos pacientes con ausencia de neutrofilia en el LBA se observa una peor respuesta. En cuanto a la duración óptima del tratamiento, aún no hay una evidencia sólida .
- Irradiación linfoide total.
- Ciclosporina o tacrólimus inhalados.
- Montelukast, antagonista del receptor de leucotrienos, especialmente para aquellos pacientes con BOS que no muestran neutrofilia en el LBA y en los que la azitromicina no parezca ser efectiva.
- Sirólimus y everólimus: contraindicados los primeros 90 días por riesgo de dehiscencia de suturas.
- Terapias antilinfocito y antitimocito: globulina antilinfocítica, globulina antitimocítica o muromononab-CD3.
- Corticoides: estudiados en el caso del BOS, aunque de utilidad limitada.

Por tanto, dadas las alternativas terapéuticas, el planteamiento ante un BOS de nuevo comienzo pasa en primer lugar, por instaurar (si no lo estaba ya) el tratamiento con azitromicina (250mg). Si ya lo tenía pautado, continuaremos con ello, pero si no mejora, podremos discontinuarlo tras 3 meses. Además, debemos revisar el tratamiento inmunosupresor: tanto que los niveles sean adecuados, como cambiarlo a tacrólimus + MMF si este no era el inicial. Además, es muy importante que se lleve a cabo un seguimiento estrecho mediante espirometría. Si a pesar de los esfuerzos realizados en primera instancia, observamos que el BOS sigue su progresión, deberemos llevar a cabo una evaluación individualizada de cada caso, considerando las terapias adicionales que hemos enumerado previamente (fotoaféresis, terapia inhalada, montelukast, everólimus...). Finalmente, la opción que nos quedaría es el retrasplante, aunque como ya hemos comentado previamente, no es una opción terapéutica óptima, ya que su supervivencia es menor que la del trasplante primario, y acarrea en sí mismo mayor riesgo para el desarrollo de BOS (2,5–7,15,20).

Para el tratamiento del RAS, nos vemos más limitados. Dada su similitud con la FPI, se está describiendo últimamente el empleo de terapias antifibróticas. Hay muy poca experiencia al respecto, ya que solo están aprobadas en FPI, aunque se ha reportado cierta estabilización tras el tratamiento de estos pacientes tanto con pirfenidona como con nintedanib. Otro fármaco estudiado para el tratamiento de este fenotipo, aunque no es un antifibrótico, ha sido el alemtuzumab, el cual se vio que mejoraba los cambios intersticiales y la función pulmonar en 4 pacientes con fenotipo compatible con RAS. Realmente estas terapias a día de hoy resultan anecdóticas, es necesario buscar nuevas líneas de tratamiento para estos pacientes, pues se ha visto que el retrasplante puede no ser adecuado para ellos, ya que arroja medianas de supervivencia a los 3 años del 34% frente al 68% que muestran los pacientes retrasplantados por BOS (5,8,13,15,20).

El retrasplante en pacientes con RAS se asocia a peores resultados que el de aquellos con BOS. La incidencia de DCI tras el retrasplante es superior que en el primer trasplante. Aquellos retrasplantados por RAS desarrollan DCI más rápido y generalmente suelen desarrollar más RAS que BOS (2,6,8,13,15).

3.OBJETIVOS

Describir los principales factores de riesgo asociados al desarrollo de Disfunción Crónica del Injerto en pacientes con trasplante pulmonar en el servicio de Neumología del HUMV realizado hasta diciembre de 2018.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

- 4.1. **TIPO DE ESTUDIO:** Estudio observacional retrospectivo sobre una cohorte de pacientes sometidos a trasplante pulmonar en el HUMV entre octubre 2008 y diciembre de 2018.
- 4.2. **LUGAR:** HUMV, Santander, Cantabria, España.
- 4.3. **CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL:** se ha realizado una estimación de casos a analizar en función de la bibliografía revisada.
- 4.4. **CRITERIOS DE INCLUSIÓN:** Pacientes sometidos a trasplante pulmonar en el HUMV entre octubre 2008 y diciembre 2018.
- 4.5. **RECOGIDA DE DATOS:** la recogida de datos se lleva a cabo a partir de las historias clínicas de los pacientes seleccionados, introduciéndolos en una base de datos creada para tal efecto, que recoja las variables expuestas en el siguiente apartado. En la base de datos se asignará a cada paciente un código que identifique al paciente de forma anónima. No se guardarán datos personales de los pacientes en dispositivos externos.
- 4.6. **VARIABLES RECOGIDAS:** para el estudio se recogerán las variables de identificación del paciente, sexo, fecha de nacimiento y trasplante, tipo de trasplante, edad al trasplante, patología y subtipo, grupo sanguíneo, estado vivo/muerto, fecha y causa de óbito si lo hubiera, hábito tabáquico y consumo acumulado en paquetes-año, HTA pre y post- trasplante, diabetes pre y post-trasplante, ERGE pretrasplante y método diagnóstico, fecha de la biopsia protocolaria de la 3ª semana, días entre la fecha de trasplante y la biopsia, si existe rechazo en la biopsia de la 3ª semana, grado de rechazo agudo A y B, presencia de C4d y capilaritis en la biopsia de la tercera semana, número de BTBs realizadas, número de rechazos agudos, número de rechazos agudos en el primer año, fecha del primer rechazo agudo que no sea en la 3ª semana, anticuerpos anti HLA de clase 1 y 2 pre y post-trasplante y fechas de primera expresión, anti HLA DSAs de clase 1 y 2 y fecha de la primera vez de expresión, existencia de CLAD, subtipo de CLAD, primera fecha de CLAD, fecha de entrada en cada estadio CLAD, emparejamiento CMV, infecciones CMV durante el primer año, fecha de las infecciones CMV durante el primer año, aislamientos durante el primer año, inducción, azitromicina de inicio, tiempo de isquemia de cada pulmón trasplantado, DPI grado máximo DPI, DPI a las 0, 24, 48 y 72 horas, edad del donante, PO2 del donante, donante fumador, niveles de vitamina D pretrasplante y al primer y segundo año post-trasplante.

4.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO: empleando el programa de análisis estadístico SPSS de IBM en su versión 25 para Windows, se pretende caracterizar la muestra en primer lugar. En el caso de las variables continuas, se estimaron medias con su desviación estándar o bien medianas con sus rangos intercuartílicos en caso de distribuciones asimétricas. En las variables categóricas se estimó su frecuencia relativa. Para conocer si las variables a estudio siguen una distribución normal o no, se empleó el test de Shapiro-Wilk.

Las comparaciones entre grupos se llevaron a cabo mediante el test de chi-cuadrado para las variables cualitativas, y el test t de Student para las variables cuantitativas. Para las variables que no siguieron una distribución normal, la cual se analizó mediante el test de Kolmogorov-Smirnov, se empleó el test de la U de Mann-Whitney. Además, se llevó cabo un análisis de supervivencia y de tiempo libre de DCI mediante el método de Kaplan-Meyer y el test de Log Rank.

Posteriormente, se realizó una regresión logística para estimar la correlación (mediante Odds Ratio (OR)) entre las variables para las que se halló significación estadística en el contraste de hipótesis y el desarrollo de DCI. Asimismo, se llevó a cabo una regresión de Cox para estimar la correlación entre las variables estadísticamente significativas según el test de contraste de hipótesis pertinente y el tiempo hasta CLAD, expresado en Hazard Ratio (HR).

La significación estadística para el contraste de hipótesis se estableció para una $p < 0.05$ en todas las ocasiones.

5. RESULTADOS

5.1. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA (Ver anexo I)

Se estudió una cohorte con un total de 321 pacientes, de los cuales 205 (un 63,9%) eran hombres, y 116 (un 36,1%) mujeres. La mediana de edad al trasplante fue de 58 años, con un rango intercuartílico (Q1-Q3) de 51 a 62 años.

El tipo de trasplante fue eminentemente bipulmonar, realizándose en 207 pacientes (64,7% de los pacientes); seguido del trasplante unipulmonar izquierdo (72 pacientes, 22,5%) y finalmente el menos realizado fue el unipulmonar derecho (41 pacientes, 12,8%).

En cuanto a la patología subyacente al trasplante, encontramos en primera posición a la EPID en 145 casos (45,3%), seguido de la EPOC con 108 (33,8%), las bronquiectasias por FQ en 31 (9,7%), la HAP en 12 ocasiones (3,8%), otras causas 22 pacientes (6,9%), retrasplante por BOS en 2 ocasiones (0,6%).

La terapia de inducción con basiliximab se llevó a cabo en 131 pacientes, representando el 41,1% de la muestra. Asimismo, se mantuvo terapia con azitromicina desde el trasplante a 80 pacientes (44,4%).

Encontramos que 122 pacientes eran exfumadores (70,9%), con una mediana de consumo acumulado en paquetes-año de 25 (Q1-Q3 0-41,25) y 49 nunca fumaron (28,5%). Además, 18 pacientes (12,9%) presentaban DM en el momento del trasplante, ascendiendo hasta los 52 pacientes (32,1%) postrasplante. En cuanto a la HTA, ésta estaba presente en el pretrasplante en 30 pacientes (17,1%) y en 77 pacientes postrasplante (44%). Se detectó ERGE pretrasplante en 33 pacientes, representando el 21% de la muestra, siendo diagnosticado fundamentalmente mediante tránsito esófago-gástrico (90,9% de los casos frente al 9,1% de los casos detectados mediante pH-Metría). Los datos de IMC pretrasplante en nuestros pacientes arrojan una mediana de 25.30 kg/m² (Q1-Q3 22.09-27.67).

En cuanto a los datos del donante, éste era ex-fumador en 43 ocasiones (26,2%), siempre con bajos consumos de tabaco; en 99 ocasiones no había fumado nunca (60,4%) y en 22 ocasiones era fumador activo (13,4%). La mediana de edad fue de 54 años (Q1-Q3 46-62). La mediana de PaO₂/FiO₂ del donante fue de 419,40 mmHg (Q1-Q3 369,75-463,50).

La mediana del tiempo de isquemia durante la intervención quirúrgica fue de 275 minutos (Q1-Q3 226-325) en el caso del primer pulmón, siendo la mediana del tiempo de isquemia en el segundo pulmón de 390 minutos (Q1-Q3 350-455).

Respecto a la Disfunción Primaria del Injerto o DPI, ésta afectó a 75 pacientes (23,7%). A las 0h, presentaron DPI 35 pacientes (11,9%), siendo de grado 1 el 3,1% (9 pacientes), de grado 2 el 2% (6 pacientes), y de grado 3 el 6,8% (20 pacientes). A las 24h presentaron DPI 42 pacientes (14,3%), siendo de grado 1 el 7,2% (21 pacientes), de grado 2 el 3,1% (9 pacientes) y de grado 3 el 4,1% (12 pacientes). A las 48h, presentaron DPI 42 pacientes (14,4%), siendo de grado 1 el 5,8% (17 pacientes), de grado 2 el 4,5% (13 pacientes) y de grado 3 el 4,1% (12 pacientes).

Finalmente, a las 72h, presentaron DPI 30 pacientes (10,3%), siendo de grado 1 el 4,5% (13 pacientes), de grado 2 el 2,1% (6 pacientes) y de grado 3 el 3,8% (11 pacientes).

Se objetivó mal emparejamiento CMV (donante positivo, receptor negativo) en 31 pacientes (17,7%), el receptor era positivo en 137 casos (78,3%) y ambos eran negativos en 7 casos (4%). En cuanto a las infecciones por este virus, 108 pacientes (33,6%) presentaron una infección antes del desarrollo de DCI o hasta el final del estudio, 34 (10,6%) presentaron al menos 2 infecciones, 11 (3,4%) desarrollaron una tercera infección, 4 (1,2%) una cuarta infección, y un paciente (0,5%) desarrolló hasta 5 infecciones por CMV en ese periodo.

En la biopsia de control de la tercera semana, se encontraron 130 rechazos agudos (45,5%): 128 casos de RA de tipo A (1,2,3 o 4) y 51 casos de tipo B (1,2 o 3). El C4d fue positivo en estas muestras en 6 ocasiones (2,1%), negativo en 21 casos (7,4%) y desconocido en 258 casos (90,5%); en cambio, se evidenció capilaritis en dos ocasiones (0,7%), fue negativa en otras 2 ocasiones (0,7%) y desconocida en 81 muestras (98,6%).

Durante el primer año (teniendo en cuenta la biopsia de 3ª semana), 60 pacientes (36,1%) presentaron un rechazo agudo, 15 pacientes (4,7%) presentaron 2, 4 pacientes (24%) desarrollaron 3 RAs y un paciente sufrió 4 (0,6%), mientras que 86 pacientes (51,8%) no desarrollaron ningún rechazo agudo durante el primer año. Además, durante el periodo total de seguimiento (contando la biopsia de 3ª semana), 127 pacientes no desarrollaron ningún RA (42,3%), 95 pacientes (31,7%) presentaron un rechazo agudo, 47 pacientes (15,7%) 2, 18 pacientes 3 (6%), 9 pacientes 4 (3%), 3 pacientes desarrollaron 5 RAs (1%) y un paciente desarrolló hasta 6 RAs hasta el final del estudio (0,3%).

En cuanto a los aislamientos, se encontró que 138 pacientes (43%) tuvieron al menos un aislamiento dentro del primer año post-trasplante. Dentro de los microorganismos encontrados, las bacterias fueron las más frecuentes, siendo las cinco especies más aisladas *P.aeruginosa* (114), seguida de *S.aureus* (44), *S.epidermidis* (22), *Stenotrophomonas maltophilia* (19) y *E. coli* (18). En cuanto a los hongos, destaca el género *Aspergillus* como el más aislado (35), dentro del cual encontramos como especies más aisladas: *A.terreus* (12), *A.fumigatus* (11), *A.versicolor* (5), *A.niger* (3) y *A.flavus* (1). Los otros géneros fúngicos aislados en mayor frecuencia fueron *Candida* (23) (con las especies *C.albicans* (18), *C.glabrata* (2), *C.lusitaniae* (1), *C.dublinsiensis* (1) y *C.parapsilosis* (1)) y *Penicillium* (aislado en 25 ocasiones). Los virus fueron aislados en mucha menor medida, destacando como los tres tipos más frecuentes: Bocavirus (de tipo 1,2,3 y 4) (8 aislamientos), Rhinovirus (6 aislamientos) y Adenovirus (4).

Respecto a los anticuerpos anti HLA, 18 pacientes (6%) tenían anti-HLA de clase 1 pretrasplante, 29 postrasplante (11,2%); 20 pacientes pretrasplante (6,6%) y 27 (10,5%) postrasplante de clase 2. Desarrollaron AntiHLA de clase 1 "de novo" postrasplante 16 pacientes (6,2%), y de ellos, 3 fueron DSAs. Desarrollaron AntiHLA de clase 2 "de novo" postrasplante 16 pacientes (6,2%), y de ellos, 9 fueron DSAs.

Respecto al CLAD en nuestros pacientes, éste apareció en 97 pacientes, representando un 32,7%. La mediana de tiempo libre de CLAD fue de 933 días (Q1-Q3 511- 1209) (ver Gráfica 1). Si observamos este tiempo libre de enfermedad desglosado por subgrupos, encontramos que la mediana de tiempo hasta CLAD1 fue de 974 días (Q1-Q3 576-1371), hasta CLAD2 de 1046 días (Q1-Q3 728-1731), hasta CLAD3 fue de 1301 días (Q1-Q3 725-1980) y finalmente, la mediana de tiempo hasta CLAD4 fue de 1204 días (Q1-Q3 688-1931). Si analizamos los datos según fenotipos, encontramos que la mediana de tiempo libre de BOS fue de 995 días (Q1-Q3 595-1216) y la mediana de tiempo libre de RAS fue de 782 (Q1-Q3 445-1204). Dentro de los fenotipos, el BOS es el más frecuente, ya que aparece en el 76,59% (72 pacientes). El fenotipo RAS lo desarrollaron 22 pacientes (23,4%).

5.2. CONTRASTE DE HIPÓTESIS (Ver Anexo II)

5.2.1. DESARROLLO DE CLAD Y SEXO DEL PACIENTE

Analizando nuestra cohorte en función del sexo, se encontró que la prevalencia de CLAD en hombres, fue del 31,2%, mientras que en mujeres del 35,2%. No se encontró significación estadística en el test de χ^2 (Chi-cuadrado) para la asociación sexo-desarrollo de CLAD ($p > 0.05$), por lo que no podemos rechazar la hipótesis nula (no hay diferencias entre ambos grupos en la prevalencia de CLAD) ni aceptar la hipótesis alternativa (existen diferencias).

5.2.2. DESARROLLO DE CLAD Y TIPO DE TRASPLANTE

En cuanto al tipo de trasplante, se encontró que dentro de los pacientes sometidos a trasplante unipulmonar derecho, el 31,4% desarrolló CLAD; entre aquellos con trasplante unipulmonar izquierdo, desarrollaron CLAD el 36,4% de los pacientes, y de los pacientes a los que se les realizó un trasplante bipulmonar, desarrollaron CLAD un 31,6%. No se alcanzó la significación estadística en el test de χ^2 ($p > 0.05$) por lo que no podemos rechazar la hipótesis nula (no hay diferencias entre ambos grupos en la prevalencia de CLAD) ni aceptar la hipótesis alternativa (existen diferencias).

5.2.3. DESARROLLO DE CLAD Y EDAD AL TRASPLANTE

Si analizamos las diferencias en la edad al trasplante entre el grupo de pacientes que desarrollan CLAD y aquellos que no lo desarrollan, se observa en primer lugar que la variable no sigue una distribución normal (Test de Kolmogorov-Smirnov $< 0,05$), por lo que se tiene que realizar el test de la U de Mann-Whitney para el contraste de hipótesis. Observamos que no se alcanza la significación estadística ($p > 0,05$), por lo tanto, no podemos concluir que existan diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la edad en ambos grupos.

5.2.4. DESARROLLO DE CLAD Y TIPO DE PATOLOGÍA

Se analizó si el tipo de patología que motiva el trasplante influye en el desarrollo de CLAD. De los pacientes con EPOC, el 35,4% desarrollan CLAD, siendo esta cifra del 31,7% en el caso de la EPID, del 33,3% en el caso de la HAP, del 27,6%

en el caso de Bronquiectasias por FQ, del 50% en aquellos retrasplantados por BOS, y del 100% en los pacientes trasplantados por EPID+ enfisema.

Al realizar la prueba de χ^2 para contraste de hipótesis, no se alcanzó la significación estadística ($p>0,05$), por lo que no podemos rechazar la hipótesis nula (no hay diferencias entre grupos en la prevalencia de CLAD) ni aceptar la hipótesis alternativa (existen diferencias).

5.2.5. DESARROLLO DE CLAD EN FUNCIÓN DEL IMC AL TRASPLANTE

Cuando se analizaron los datos de DCI en función del IMC, se vio que la media de IMC medida en kg/m^2 , fue de 25,27 en el grupo de pacientes que desarrollaron CLAD, con una desviación estándar de 3,21. En el grupo de pacientes que no desarrollaron DCI, la media obtenida fue 24,96 con una desviación estándar de 4,11. Se realizó la prueba t de student para contraste de hipótesis, obteniéndose una $p>0,05$, por lo que no podemos rechazar la hipótesis nula (el IMC no influye en el desarrollo de CLAD) ni aceptar la hipótesis alternativa (sí influye).

5.2.6. DESARROLLO DE CLAD Y TABAQUISMO DEL PACIENTE

Se analizó si el hábito tabáquico (fumador/exfumador/nunca fumador) y el índice acumulado de paquetes-año influían en el desarrollo de CLAD.

En primer lugar, se encontró que desarrollaron CLAD el 14,3% de los pacientes no fumadores y el 18,3% de los exfumadores. En cuanto al contraste de hipótesis, se empleó el test de la χ^2 , no alcanzándose la significación estadística ($p>0,05$).

Para el consumo acumulado de tabaco, se realizó el test de la U de Mann Whitney, con el que no se alcanzó la significación estadística ($p>0,05$).

5.2.7. DESARROLLO DE CLAD E HIPERTENSIÓN

En primer lugar, se estudió si la HTA pretrasplante (definida por tratamiento), estaba asociada con el desarrollo de CLAD. Se encontró que el 10% de los pacientes con HTA pretrasplante desarrollaron CLAD, mientras que el 19,6% de los pacientes que no tenían HTA pretrasplante desarrollaron CLAD. Cuando se compararon ambos grupos, mediante la prueba de χ^2 ($p>0,05$) por lo que no podemos rechazar la hipótesis nula (la HTA no influye en el desarrollo de CLAD) ni aceptar la hipótesis alternativa (sí influye).

Adicionalmente, se estudió el efecto de la HTA postrasplante (definida asimismo por tratamiento) de manera análoga a la anterior, encontrándose que el 23,4% de los pacientes con HTA postrasplante desarrollaron CLAD, mientras que en el caso de aquellos que no presentaban HTA postrasplante, desarrollaron CLAD en un 13,5% de las ocasiones. En esta ocasión tampoco se alcanzó la significación estadística con el test de χ^2 ($p>0,05$).

5.2.8. DESARROLLO DE CLAD Y DIABETES MELLITUS

De igual manera que en el anterior apartado, se pretendía estudiar si la diabetes mellitus (DM) pretrasplante (definida por tratamiento) tenía influencia en el desarrollo de CLAD. Se observó que el 16,7% de los pacientes que presentaban DM pretrasplante desarrollaron CLAD, mientras que en el caso de aquellos que no presentaban esta patología, desarrollaron CLAD en un 15,7%. El test de χ^2 no arrojó diferencias significativas, por lo que no podemos confirmar que existan diferencias entre ambos grupos.

Además, se analizaron los datos en función de si el paciente presentó DM postrasplante, hallándose que el 19,2% de los pacientes que presentaban DM en este periodo progresaron a CLAD, mientras que de los pacientes que no tenían DM postrasplante, éstos desarrollaron CLAD en un 18,2% de los casos. El test de contraste de hipótesis de χ^2 tampoco consiguió una significación estadística en esta ocasión ($p>0,05$).

5.2.9. DESARROLLO DE CLAD Y ERGE

La relación entre el desarrollo de CLAD y el hecho de que el paciente presentase enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), definido mediante pruebas como pH-metría o tránsito esófago-gástrico, también se analizó en nuestro estudio. Se observó que el 12,1% de los pacientes que presentaban ERGE pretrasplante desarrollaron CLAD, mientras que aquellos que no lo padecían, desarrollaron CLAD en un 17,2%. El test de contraste de hipótesis de χ^2 no reveló diferencias significativas ($p>0,05$).

5.2.10. DESARROLLO DE CLAD Y RECHAZOS AGUDOS (RA)

En primer lugar, se analizó si el hecho de que el paciente presentase RA en la biopsia de la 3ª semana se asociaba con el desarrollo de CLAD, encontrándose que el 41% de los pacientes con RA en la biopsia de la 3ª semana desarrollaron CLAD, mientras que aquellos con biopsias negativas para rechazo agudo, desarrollaron CLAD en un 47%. El test de contraste de hipótesis de χ^2 no arrojó diferencias significativas ($p>0,05$).

Si analizamos más en profundidad el resultado de la biopsia de la 3ª semana, hallamos que el tipo de rechazo (A y sus cuatro tipos, B y sus 3 tipos), no alcanzan la significación estadística a la hora de asociarlo al desarrollo de CLAD, en ninguno de los dos casos (tipo A y tipo B) mediante el test de contraste de hipótesis (U de Mann Whitney por ser variables cuantitativas ordinales).

Se estudió si el número de rechazos agudos durante el primer año podría relacionarse con el CLAD. Dado que esta variable no seguía una distribución normal, se realizó un test no paramétrico (U de Mann Whitney), alcanzándose la significación estadística ($p<0,05$). En el total de RAs desarrollados durante todo el periodo de seguimiento también se halló relación con el desarrollo de CLAD, ya que se alcanzó la significación estadística ($p<0,05$).

5.2.11. DESARROLLO DE CLAD Y AISLAMIENTOS MICROBIOLÓGICOS

Se estudió si el número de aislamientos durante el primer año estaba relacionado con el desarrollo de CLAD. Para ello se llevó a cabo el análisis con la U de Mann-Whitney, obteniéndose significación estadística ($p < 0,05$).

Adicionalmente, se estudió mediante el test de χ^2 la relación entre las cinco bacterias más aisladas (*P.aeruginosa*, *S.aureus*, *S.epidermidis*, *Stenotrophomonas maltophilia* y *E. coli*) en el primer aislamiento, con el desarrollo de CLAD. Se encontró que el 9,4% de los pacientes en los que se aisló *P.aeruginosa* desarrollaron CLAD, el 22,6% de los pacientes en los que se aisló *S.aureus* desarrollaron CLAD, ningún paciente en el que se aisló *S.epidermidis* desarrolló CLAD, el 14,3% de los pacientes en los que se aisló *S.maltophilia* desarrolló CLAD, porcentaje que asciende al 80% en aquellos en los que se aisló *E.coli*, y en los pacientes en los que no se aisló ninguna de las anteriores, desarrollaron CLAD en un 38%. El test de contraste de hipótesis halló significación estadística ($p = 0,003$), por lo que podemos decir que existe asociación entre el tipo de bacteria aislada en el primer aislamiento y el posterior desarrollo de CLAD, cuando se trata de una de las cinco anteriormente mencionada.

Posteriormente se analizó si el aislamiento de *P.aeruginosa* durante el primer año se relacionaba con el desarrollo de CLAD con el test de χ^2 , evidenciándose significación estadística con el test de la U de Mann-Whitney ($p < 0,05$), por lo que el aislamiento de este microorganismo se asocia al desarrollo de CLAD.

Respecto al análisis en función de los hongos identificados en el primer aislamiento, se encontró que el 100% de los pacientes en los que se aisló *A.terreus* desarrolló CLAD, mientras que este porcentaje fue del 33,3% en el caso del aislamiento de *A.fumigatus*, del 22,2% en el caso de *C.albicans* y del 0% en el caso de *A.versicolor*, en cambio, este porcentaje alcanza el 33,10% cuando no se aísla ninguno de los anteriores. No se alcanzó significación estadística en el contraste de hipótesis con el test de χ^2 ($p > 0,05$).

No se analizaron virus dado que ninguno fue identificado en el primer aislamiento.

5.2.12. DESARROLLO DE CLAD Y ANTICUERPOS ANTI HLA

Se estudió si el hecho de presentar anticuerpos anti HLA en el pretrasplante se relacionaba con el desarrollo de CLAD. En el análisis fue hallada una proporción del 22,2% de pacientes con anticuerpos anti-HLA de clase 1 que desarrollaron CLAD, siendo del 31,3% el porcentaje de pacientes con dichos anticuerpos negativos en el pretrasplante que desarrollaron CLAD. El contraste de hipótesis con el test de χ^2 en este caso, no permite rechazar la hipótesis nula (el riesgo de desarrollo de CLAD es independiente de presentar anticuerpos anti-HLA de clase 1 pretrasplante), ya que no se alcanza la significación estadística ($p > 0,05$).

En el caso de aquellos pacientes con dichos anticuerpos positivos en el postrasplante, se encontró que el 44,8% de los pacientes con esta condición desarrollaron CLAD, mientras que quienes los tenían negativos desarrollaron CLAD en un 30%. No se alcanzó la significación estadística en el test de contraste de hipótesis de χ^2 ($p>0,05$).

Si estudiamos exclusivamente si desarrollaron los anticuerpos *de novo*, vemos que el 56,3% de los pacientes que los expresaron, desarrollaron CLAD, mientras que el 29,9% de los pacientes que no desarrollaron anticuerpos anti-HLA de clase 1 postrasplante, desarrollaron CLAD. Se observó que en el test de contraste de hipótesis se alcanza la significación estadística ($p=0,028$), por lo que deducimos que la expresión de anticuerpos anti-HLA de clase 1 *de novo* se asocia al desarrollo de CLAD.

En cuanto a los DSAs de clase 1, se vio que el 33,3% de los pacientes que fueron positivos para esta variable, desarrollaron CLAD, mientras que esto ocurrió en el 31,8% de los pacientes que no los presentaron. No se logra alcanzar la significación estadística en el contraste de hipótesis χ^2 ($p>0,05$).

En el caso de sus homólogos de clase 2, se vio que los pacientes que los presentaban pretrasplante, desarrollaron CLAD en un 35%, mientras que quienes los tenían negativos en ese momento, progresaron a CLAD en un 30,4%. El test de contraste de hipótesis de χ^2 no permite considerar diferencias estadísticamente significativas en este aspecto ($p>0,05$). Al analizar los datos de estos anti-HLA de tipo 2 en el postrasplante, se vio que dentro de los pacientes en los que eran positivos, el 42,3% desarrollaron CLAD, mientras que dentro de los que los tenían negativos, esta progresión a CLAD se dio en el 30,5%. En esta ocasión tampoco se alcanzó la significación estadística con el contraste de hipótesis de χ^2 ($p>0,05$) por lo que no podemos rechazar la hipótesis nula (no hay diferencias entre ambos grupos en la prevalencia de CLAD) ni aceptar la hipótesis alternativa (existen diferencias).

Cuando se analizaron los anticuerpos Anti-HLA de clase 2 desarrollados *de novo* en el postrasplante, se vio que el 50% de quienes cumplían este requisito, posteriormente desarrollaron CLAD, mientras que esta progresión se vio en el 30,2% de quienes no los desarrollaron. En esta ocasión el test de contraste de hipótesis de χ^2 arrojó una $p=0,099$, que aun no pudiendo considerarse estadísticamente significativa, llama la atención frente a los valores que alcanza en el resto del análisis dentro de este subgrupo.

Respecto al desarrollo de anticuerpos DSAs de clase 2, vemos que el 55,6% de los pacientes en los que ocurre este suceso, desarrollan CLAD, mientras que el 31% de quienes no los desarrollan, progresaron a CLAD. En este análisis no se consiguió la significación estadística en el test de χ^2 ($p>0,05$).

5.2.13. DESARROLLO DE CLAD Y EMPAREJAMIENTO CMV

Se estudió si el emparejamiento CMV donante-receptor tenía relación con el desarrollo de CLAD, encontrándose una prevalencia de DCI del 20,7% en el grupo de pacientes con serología positiva frente al CMV, de un 0% cuando ambos eran negativos, y de un 9,7% en los pacientes con mal emparejamiento (receptor con serología negativa, donante positivo). El test de contraste de hipótesis de χ^2 no alcanzó la significación estadística ($p>0,05$).

5.2.14. DESARROLLO DE CLAD E INFECCIÓN POR CMV

Se estudió si el padecer al menos una infección por CMV previo al desarrollo de CLAD estaría relacionado con el desarrollo de esta patología, encontrándose que, de los pacientes que tuvieron al menos una infección CMV, el 24,8% desarrollaron CLAD, mientras que entre aquellos que no tuvieron infección, el porcentaje de individuos que desarrollaron CLAD fue del 36%. El test de contraste de hipótesis arrojó como resultado una $p<0,05$, por lo que concluimos que existe significación estadística, y, por tanto, hay diferencias significativas entre los grupos que pasaron una infección CMV y los que no respecto a la proporción de desarrollo de CLAD.

5.2.15. DESARROLLO DE CLAD E INDUCCIÓN CON BASILIXIMAB

La influencia de la terapia de inducción con basiliximab también se analizó respecto al desarrollo de CLAD. El 14,6% de los pacientes que recibieron terapia de inducción desarrollaron CLAD, mientras que este porcentaje asciende al 47% en el caso de no haber recibido dicha terapia. El contraste de hipótesis mediante el test de χ^2 alcanzó la significación estadística ($p<0,05$), por lo que podemos decir que existen diferencias significativas entre los pacientes tratados con basiliximab al momento del trasplante y aquellos que no lo recibieron en cuanto al desarrollo de CLAD.

5.2.16. DESARROLLO DE CLAD Y TRATAMIENTO CRÓNICO CON AZITROMICINA

Al igual que en el apartado anterior, se pretendió averiguar si el tratamiento con azitromicina desde el trasplante tendría relevancia en el desarrollo de CLAD. Encontramos que, de los pacientes tratados, el 8,8% desarrollaron CLAD, mientras que, dentro de los no tratados, progresaron a CLAD el 25,5%. Se alcanza significación estadística para este análisis, siendo la $p<0,05$, por lo que podemos decir que existen diferencias en cuanto a la proporción de progresión a CLAD entre aquellos pacientes tratados con azitromicina desde el inicio del periodo postrasplante y aquellos que no lo fueron.

5.2.17. DESARROLLO DE CLAD Y TIEMPO DE ISQUEMIA PULMONAR

Se analizó si el tiempo de isquemia (medido en minutos) se relacionaría con el desarrollo de CLAD. Para ello se llevó a cabo un análisis de datos no paramétricos (U de Mann-Whitney) dada la distribución no normal de la muestra para esta variable. No se consiguió una significación estadística, por lo que no podemos concluir que existan diferencias estadísticamente significativas ($p>0,05$).

5.2.18. DESARROLLO DE CLAD Y DPI

El desarrollo de DPI también fue estudiado como potencial factor relacionado con la progresión a CLAD. De los pacientes que presentaron DPI, el 23,1% progresaron a CLAD durante el seguimiento, y de los pacientes que no presentaron DPI, el 35,4% acabaron desarrollando CLAD. En esta asociación no se consiguió la significación estadística, pero cabe destacar, que, aunque la p es mayor de 0,05, su valor es de 0,062.

Si analizamos la relación del grado de DPI y el desarrollo de CLAD (mediante el test no paramétrico U de Mann-Whitney), encontramos que, el máximo grado de DPI alcanzado no consigue significación estadística en cuanto a su relación con el desarrollo de CLAD ($p > 0,05$), tanto si lo analizamos en global como por subgrupos (grados 0 y 1, grados 2 y 3).

En cuanto a si el padecimiento de DPI a las 0 horas se relaciona con el desarrollo de CLAD, no encontramos diferencias estadísticamente significativas, aunque destaca la $p = 0,097$ frente a las obtenidas en los análisis de los grupos anteriores. No obstante, sí que se alcanza la significación estadística cuando miramos esta misma relación a las 24 ($p = 0,008$), 48 ($p = 0,001$) y 72 horas ($p = 0,024$), por lo que en estos supuestos sí que existe relación entre la existencia de DPI en el postrasplante inmediato y el desarrollo de CLAD.

5.2.19. DESARROLLO DE CLAD SEGÚN CARACTERÍSTICAS DEL DONANTE

Se parte de la base de que las propiedades del injerto podrían tener efecto en el desarrollo de CLAD, siendo la PaO_2/FiO_2 , la edad del donante y el hábito tabáquico las variables escogidas para analizar.

En primer lugar, se llevó a cabo un test no paramétrico (U de Mann-Whitney) en el caso de la edad del donante dado el hallazgo en el test de Kolmogorov-Smirnov de distribución no normal. No se alcanzó la significación estadística para esta variable respecto a su relación con el desarrollo de CLAD ($p > 0,05$).

En cuanto a los valores de PaO_2/FiO_2 , también se realizó un análisis con un test no paramétrico por el mismo motivo, y tampoco se hallaron diferencias significativas estadísticamente hablando, aunque cabe destacar que, en este caso, la p alcanza un valor mucho menor que en el caso anterior ($p = 0,098$).

Por su parte, el hábito tabáquico en el fumador y su relación con el desarrollo de CLAD se analizó con el test de χ^2 . Se encontró que en el caso de que el donante fuera fumador activo, el receptor desarrollaba CLAD en una proporción del 31,7%; cuando el donante era exfumador, este porcentaje era del 13,6%, y cuando el donante no había fumado nunca, del 14,1%. El contraste de hipótesis encontró diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$), por lo que podemos decir que existe relación entre el hábito tabáquico del donante y el desarrollo de CLAD en el receptor (Ver Gráfica 4).

5.3. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

Se estudió mediante el método de Kaplan-Meier con datos censurados y el test de Log-Rank si existían diferencias significativas en cuanto a la supervivencia entre el grupo de pacientes que desarrollaron CLAD y quienes no lo desarrollaron. No se encontró significación estadística entre ambos grupos, aunque bien es cierto que el test arrojó una p de 0,052. Analizando por subgrupos, sí que se encontró significación estadística en la supervivencia entre quienes desarrollan CLAD1 y quienes no ($p=0,009$). No se encontró diferencia estadística en CLAD 2 ($p=0,962$), en CLAD 3 ($p=0,755$) ni en CLAD 4 ($p=0,976$).

Adicionalmente se estudió la influencia de diferentes factores respecto al tiempo libre de CLAD mediante el mismo método:

- No se encontraron diferencias significativas en el tiempo libre de CLAD en función del tipo de CLAD ($p=0,601$).
- No se encontraron diferencias significativas en el análisis por sexos ($p=0,590$).
- No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al tipo de trasplante ($p=0,764$).
- No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al analizar el tiempo libre de CLAD en función del tipo de patología de base ($p=0,677$).
- No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en función del hábito tabáquico pretrasplante ($p=0,633$).
- No se encontraron diferencias en cuanto al tiempo libre de CLAD en función de la presencia/ausencia de DM pretrasplante ($p=0,917$) ni postrasplante ($p=0,989$).
- No se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto al tiempo libre de CLAD en función de HTA pretrasplante ($p=0,246$) ni postrasplante, aunque destaca esta última variable con una $p=0,052$.
- No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo libre de CLAD en función de si el paciente presentaba ERGE pretrasplante ($p=0,496$).
- No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en función del hábito tabáquico del donante, aunque cabe destacar la $p=0,053$ que obtiene.
- No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo libre de CLAD en función de si el paciente recibió tratamiento con azitromicina ($p<0,05$), aunque destaca una $p=0,082$ (ver gráfica 3).
- No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo libre de CLAD en función de si el paciente presentó o no DPI ($p=0,151$).

- No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en el análisis del tiempo libre de CLAD en función de si el paciente presentó o no RA en la biopsia de 3ª semana ($p=0,225$).
- No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo libre de CLAD en función del emparejamiento CMV paciente-receptor ($p=0,222$). Tampoco se encontraron diferencias en el caso del análisis de tiempo libre de CLAD en función de si el paciente presentó o no infección por CMV antes del desarrollo de CLAD ($p=0,094$).
- Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo libre de CLAD en función de la inducción (ver gráfica 2) ($p<0,001$).
- Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo libre de CLAD en función de si se halló al menos un aislamiento durante el primer año (Ver Gráfica 6) ($p<0,001$).

5.4. ANÁLISIS MULTIVARIABLE

Se llevó a cabo un análisis multivariable mediante regresión logística para las variables en las que se encontró asociación en los apartados B y C.

En el caso del estudio de los factores que influyen en el desarrollo o no de CLAD, se llevó a cabo una regresión logística, dado que se trataba de una variable dicotómica. En el estudio de las variables que influyen en el tiempo libre de CLAD, se llevó a cabo una regresión de Cox, dado que la variable dependiente era “tiempo hasta evento”.

En primer lugar, se realizó un análisis de regresión logística.

Se halló significación estadística en cuanto a la relación anti-HLA clase1 *de novo* y desarrollo de CLAD, con una $p=0,035$ y una OR de 3,012 (IC 95% 1,07-8,409). Por tanto, el desarrollo de estos anticuerpos aumenta el riesgo de desarrollo de CLAD entre un 7 y un 741%. Dado que el IC 95% no contiene el 1, podemos concluir que este valor es estadísticamente significativo.

En cuanto a la variable de RAs el primer año, no se encontró significación estadística, aunque la p fue de 0,054.

Para el número de RAs, también se halló significación estadística ($p=0,002$), con una OR de 1,416 (IC 95% 1,142-1,756), lo cual indica un riesgo incrementado de entre un 14 y un 75% por cada RA que desarrolle el paciente. El IC 95% no incluye el valor 1, por lo que los resultados son estadísticamente significativos.

Para la variable de padecer al menos una infección CMV se obtuvo una $p=0,049$ y una OR de 1,708 (IC 95% 1,002-2,911), lo que indica que padecer al menos una infección por CMV aumenta entre un 0,2 y un 191% el riesgo de desarrollar CLAD. Dado que el IC 95% no incluye el valor 1, lo consideramos estadísticamente significativo.

Respecto a la variable del hábito tabáquico del donante, no se alcanzó la significación estadística.

En cuanto a la relación entre el hallazgo de las cinco bacterias más frecuentes en el primer aislamiento y el desarrollo de CLAD, no se obtuvo significación estadística.

El tratamiento de inducción también alcanzó la significación estadística, con una $p < 0,001$ y una OR de 0,193 (IC 95% 0,109-0,343), lo cual implica que la administración de terapia de inducción disminuye entre un 66 y un 89% el riesgo de progresión a CLAD. Dado que el IC 95% no incluye al 1, consideramos este resultado estadísticamente significativo (ver gráfica 2).

El tratamiento con azitromicina también consigue resultados estadísticamente significativos ($p = 0,006$), con una OR de 0,280 (IC 95% 0,114-0,688), lo cual indica que el tratamiento precoz con azitromicina reduce el riesgo de progresión a CLAD entre un 31 y un 89%, y dado que el IC 95% no contiene al valor 1, consideramos este resultado estadísticamente significativo (ver gráfica 3).

En segundo lugar, se llevó a cabo una regresión de Cox para las variables relacionadas con el tiempo hasta CLAD. En la variable inducción también se consiguió la significación estadística ($p = 0,001$), con un Hazard Ratio (HR) de 0,393 (IC 95% 0,231 – 0,674), por lo que, dado que el intervalo de confianza no contiene el valor 1, concluimos que es estadísticamente significativo, por lo que podemos afirmar que el tratamiento con terapia de inducción disminuye aproximadamente entre un 30 y un 75% la velocidad de progresión a CLAD.

En cuanto a si aislar al menos un microorganismo tiene impacto en el tiempo libre de CLAD, se observó significación estadística al respecto ($p = 0,042$), con un HR de 1,677 (IC 95% 1,020-2,747): es decir, el hallazgo de al menos un aislamiento microbiológico en el paciente trasplantado aumenta la velocidad de progresión a CLAD entre un 2 y un 174% (Ver Gráfica 6).

Finalmente, se analizó si la entrada en CLAD 1 tiene efecto en la supervivencia. Se encontró una HR de 1,708 (IC95% 1,137-2,56), con una significación estadística $p = 0,01$. Por tanto, la entrada en CLAD 1 supone un incremento en la velocidad de evolución a muerte de entre un 13 y un 156%.

6. DISCUSIÓN

El objetivo fundamental de nuestro estudio, por tanto, ha consistido en analizar nuestra cohorte buscando la existencia de potenciales factores de riesgo de desarrollo de Disfunción Crónica del Injerto o CLAD. Se trata de un factor condicionante muy relevante en la morbi-mortalidad de los pacientes trasplantados pulmonares.

En primer lugar, debemos alertar de las limitaciones de nuestro estudio. Al tratarse de un estudio retrospectivo, nos encontramos condicionados fundamentalmente ante fallos en la recogida de datos, véase por protocolos desactualizados en comparación con el modelo actual, limitaciones del sistema de recogida/revisión de datos, pérdida de pacientes... Aunque el tamaño muestral de nuestra cohorte no es despreciable ($n=321$), existen variables para las cuales la n disminuye de manera importante debido a que son variables que no se han estado recogiendo de manera constante durante todo el periodo incluido en nuestro estudio, sino que esto ha ocurrido tan solo en una porción (mayor o menor, dependiendo del caso) de este tiempo.

Pasando a los datos puramente analíticos, encontramos en nuestra cohorte, una prevalencia de CLAD durante el periodo de estudio (10 años) de un 32,7%, siendo en su mayoría del fenotipo BOS (76,59%). El fenotipo RAS apareció en una menor proporción (23,4%). Estos datos encajan con los descritos previamente, que sitúan la prevalencia de BOS habitualmente entre un 60 y un 75 según series (6,8,12,13) y la prevalencia de RAS entre un 25 y un 35% (5,8,12,13,19,21).

En cuanto a la edad, la mediana de edad al trasplante se situó en 58 años, lo cual concuerda con los datos de la ISHLT que sitúan a más de un 90% de los receptores en rangos de edad por debajo de los 64 años. No se alcanzó la significación estadística en la asociación de la edad al trasplante y el desarrollo de CLAD, por lo tanto, no podemos concluir que existan diferencias estadísticamente significativas en nuestra muestra en cuanto a la edad en ambos grupos (22,23).

En cuanto al sexo, se trasplantaron una proporción de 63,9% de varones y un 36,1% de mujeres, siendo los valores de referencia para hombres en el último reporte demográfico de la ISHLT de un 57,4% y para mujeres de un 42,6%. Observamos que existe una pequeña variación en cuanto al porcentaje, pero debemos tener en cuenta que estos datos ofrecen un resultado global en cuanto a trasplantes alrededor del mundo, por lo que las patologías trasplantadas van variando sus porcentajes en función de las características demográficas de cada región y eso conlleva asimismo variaciones relacionadas con el sexo de los pacientes que las padecen, influyendo en el resultado en su conjunto (4). Analizando nuestra cohorte en función del sexo, no se encontró significación estadística para la asociación sexo-desarrollo de CLAD ($p>0.05$). En los datos oficiales, se da una cierta significación a nivel de la supervivencia global entre hombres y mujeres, datos que resultan controvertidos según muchos estudios, ya que no queda del todo claro si el sexo es una variable independiente, o bien se encuentra expeditada a otros factores como el tipo de patología.

En lo referente al tipo de trasplante realizado, observamos un porcentaje de trasplantes bipulmonares de un 64,7%, del unipulmonar izquierdo en un 22,5% y del unipulmonar derecho de un 12,8%. Se trata de un resultado equiparable en cuanto a proporciones a los datos oficiales, que revelan el mismo orden, aunque en proporciones ligeramente diferentes (80,6% para bipulmonar, 10,6% para unipulmonar izquierdo, 10,6% para unipulmonar derecho). Es importante tener en cuenta que en nuestro centro la tendencia a la realización del trasplante bipulmonar está aumentando en los últimos años dados los mejores resultados que se han observado, por lo que es probable que si se realiza este estudio en el futuro los porcentajes se

asemejen en mayor medida a los reflejados en dicho informe (4). No se alcanzó la significación estadística en la asociación, por lo que no se puede saber si existen o no diferencias entre ambos grupos en la prevalencia de CLAD. En los datos de referencia, se hallan diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la supervivencia total, siendo mayor en el subgrupo del trasplante bipulmonar, pero este no fue el objetivo del estudio, por lo que convendría comprobar si tales diferencias existen en nuestra serie en estudios futuros.

Según patologías, las causas fundamentales serían EPID (45,3%), EPOC (33,8). En los datos que nos muestra el informe de la ISHLT, vemos que en primer lugar se encuentra la EPID (43,4%), seguida de la EPOC (38,8%). Por tanto, en este aspecto manejamos datos aproximados a los datos generales. No se alcanzó la significación estadística para su asociación al desarrollo de CLAD, por lo que no podemos conocer si hay diferencias entre grupos en nuestra cohorte.

En cuanto a la terapia de inducción, ésta fue realizada en el 41,1% del total de la muestra, frente al 65% que refleja el informe ISHLT. Debemos tener en cuenta, en primer lugar, que los datos de la organización muestran terapia de inducción con basiliximab (50%) y otros fármacos como el alemtuzumab. Además, hay que remarcar que la terapia de inducción se comenzó a pautar aproximadamente a partir de 2016, por lo que tan solo contamos con ella en 2 años de nuestro estudio (que es de 10 años), por lo que si se realizan estudios prospectivos en el futuro es probable que la proporción se equipare a la de la ISHLT. En cuanto al test de contraste de hipótesis, reveló significación estadística entre el uso de terapia inductora con basiliximab y el desarrollo de CLAD. Esto concuerda con los datos oficiales de la ISHLT (aunque combinan más terapias de inducción en su conjunto, no exclusivamente el uso de basiliximab), aunque no está ampliamente descrito en la literatura específica. Además, este estudio también permitió demostrar que la inducción también influye en el tiempo libre de CLAD, ya que se alcanzó la significación estadística para esta asociación. En el análisis multivariable, se puso de manifiesto que la administración de terapia de inducción disminuye entre un 66 y un 89% el riesgo de progresión a CLAD (ver gráfica 2), así como también se encontró que disminuye aproximadamente entre un 30 y un 75% la velocidad de progresión a CLAD.

Se mantuvo terapia de mantenimiento con azitromicina 250mg en el 44,4% de los pacientes de la muestra. Se obtuvo significación estadística para la asociación al desarrollo de CLAD, como avalan los datos en diversos estudios, a pesar de que reportan mayores ratios de mejoría en aquellos fenotipos tipo CLAD neutrofílica, la cual no está bien caracterizada en nuestra cohorte. En el análisis multivariable se puso de manifiesto que el tratamiento precoz con azitromicina reduce el riesgo de progresión a CLAD entre un 31 y un 89% (Ver Gráfica 3).

La prevalencia de DM pretrasplante fue de un 12,9%, y postrasplante fue de un 32,1%, lo cual es similar al 33,3% en el postrasplante que apunta el informe oficial (no disponemos de datos del pretrasplante). Debemos tener en cuenta que nuestros pacientes siguen tratamiento crónico con esteroides en la mayoría de los casos, y que, en muchas ocasiones, este tratamiento puede llegar a ser de incluso megadosis (en el tratamiento del RA, por ejemplo), lo cual sugiere que esta fuera una de las causas de este aumento observado en la prevalencia. Sería interesante investigar en el futuro si estamos en lo cierto, o existen otras causas menos evidentes. En cuanto a su asociación con el desarrollo de CLAD, no se consiguió la significación estadística.

En cuanto a los datos de HTA, también se observa un aumento en la prevalencia entre el pre (17,1%) y el postrasplante (44%). Aunque no disponemos de datos oficiales al respecto, debe tenerse en cuenta que uno de los efectos adversos fundamentales del tratamiento inmunosupresor a base fármacos anti-IL2, como es el caso del tacrólimus o la ciclosporina, la cual deriva de la afectación renal que ocasionan. En el contraste de hipótesis, no se alcanzó la significación estadística tanto para la HTA pre como post-trasplante y el desarrollo de CLAD,

aunque, se debe destacar que la p en el caso de la HTA post-trasplante fue de 0,094, que, aun no siendo significativa, llama la atención frente a la p pretrasplante ($p=0,214$), lo cual sugiere que quizá en futuros estudios con un mayor tamaño muestral se logre conseguir la significación estadística (Ver Gráfica 5).

El RGE ha sido descrito como uno de los potenciales desencadenantes del proceso de rechazo. En nuestra serie, fue hallado en el 21% de los pacientes, fundamentalmente mediante tránsito esófago-gástrico (90%). Es importante reseñar que durante la recogida de datos no se trató de una variable uniformemente filiada, fundamentalmente debido a la pérdida de registros en los casos más antiguos. Esta limitación podría constituir un lastre a la hora de realizar los análisis. Además, puede que no solo el ERGE pretrasplante tenga efecto, sino que también la existencia de ERGE postrasplante (variable que no ha sido analizada en este estudio) pueda tener un papel en el desarrollo de CLAD, por lo que sería interesante realizar análisis futuros al respecto. No se consiguió una asociación con significación estadística en nuestro estudio.

Se analizó si el IMC en el peritrasplante podría tener influencia en el desarrollo de CLAD partiendo de la base de que el tejido adiposo se viene describiendo en los últimos años (24) como agente relacionado con la inmunidad, por lo que podría existir alguna relación con las alteraciones de la inmunidad descritas para estos pacientes. Los datos de IMC en nuestros pacientes fueron de una mediana de 25.30 kg/m². Para el contraste de hipótesis, no se alcanzó la significación estadística en esta variable para su asociación al desarrollo de CLAD.

Encontramos que 122 pacientes eran exfumadores (70,9%), con una mediana de consumo acumulado en paquetes-año de 25 (Q1-Q3 0-41,25) y 49 nunca fumaron (28,5%).

Se sabe que el hábito tabáquico tiene implicaciones a muchos niveles en la salud humana. Existen estudios que revelan su impacto en la morbimortalidad post-trasplante (22,23,25), aunque no hay tantos que asocien el hábito pre-trasplante en el receptor con potenciales efectos en el postrasplante. Centrándonos en nuestros datos, vemos que, en cuanto a los datos del donante, éste era ex-fumador en el 26,2%, no había fumado nunca el 60,4% de las ocasiones y en el 13,4% de las ocasiones era fumador activo. En el contraste de hipótesis se halló significación estadística para la asociación entre el hábito tabáquico del donante y el desarrollo de CLAD, por lo que se deduce que existe asociación entre ambas variables (Ver Gráfica 4), como avalan los estudios referidos, aunque dado que en el análisis multivariante no se consiguió significación estadística, no sabemos de qué manera influye esta variable en el desarrollo de CLAD, por lo que será necesario continuar investigando en este sentido para ver cómo es esta relación. Encontramos que el 70,9% de los pacientes eran exfumadores, con una mediana de consumo acumulado en paquetes-año de 25 y el 28,5% nunca fumaron. Estos datos, además tienen relación con el apartado de patologías, donde vemos que la EPID y la EPOC son las principales, las cuales están relacionadas a menudo (en el caso de la EPOC y en el subgrupo de la Fibrosis Pulmonar Idiopática, dentro del grupo de las EPID) con este hábito. En el contraste de hipótesis, no se encontró relación entre el hábito tabáquico del paciente y el consumo acumulado con la progresión a CLAD en nuestra cohorte.

La mediana de edad del donante también se ha estudiado en el contexto de la morbi-mortalidad postrasplante (22,23). En nuestra cohorte fue de 54 años. No se alcanzó la significación estadística para la asociación entre la edad del donante y el desarrollo de CLAD.

Otro dato analizado fue la PaO₂/FiO₂. La mediana fue de 419,40 mmHg. No se obtuvo significación estadística para la asociación entre esta variable y el desarrollo de CLAD, pero la p puede verse beneficiada de un aumento del tamaño muestral, pues $p=0,098$.

El tiempo de isquemia también parece jugar un rol importante. La mediana del tiempo de isquemia durante la intervención quirúrgica fue de 275 minutos en el caso del primer pulmón, siendo la mediana del tiempo de isquemia en el segundo pulmón de 390 minutos, lo cual implica que el 50% de los pulmones trasplantados en primer lugar tuvieron un tiempo de isquemia menor de 5h, y de 6h en el caso del segundo. Según los datos de la ISHLT (que arroja datos de isquemia en global), el 65% de los pulmones trasplantados tuvieron tiempos de isquemia menores de 6h, y el 48% menor de 4h, con lo cual, nuestros datos concuerdan con los datos de referencia en este aspecto. No se obtuvo significación estadística para la asociación entre el tiempo de isquemia y el desarrollo de CLAD.

Respecto a la Disfunción Primaria del Injerto o DPI, ésta afectó al 23,7% de los pacientes. No se obtuvo significación estadística entre el desarrollo de DPI en global y el desarrollo de CLAD, aunque la significación ($p=0,062$) podría beneficiarse de un aumento del tamaño muestral. El máximo grado de DPI alcanzada no obtiene significación estadística. A las 0h, presentaron DPI el 11,9%, (grado 1, 3,1%; grado 2, 2%; grado 3, 6,8%). A las 24h presentaron DPI el 14,3% (grado 1, 7,2%; grado 2, 3,1%; grado 3, 4,1%). A las 48h, presentaron DPI el 14,4% (grado 1, 5,8%, grado 2, 4,5%; grado 3, 4,1%) A las 72h, la presentaron el 10,3% (grado 1, 4,5%; grado 2, 2,1%; grado 3, 3,8%). Según los datos oficiales, la DPI se suele presentar en los pacientes entre un 7,9 y un 25%, por lo que nuestros datos encajan dentro de las cifras oficiales (17). A las 0h no se obtiene significación estadística, aunque la p no es despreciable de cara a la realización de posteriores estudios centrados en esta variable, con tamaños muestrales mayores, ya que se obtuvo una $p=0,097$. A las 24,48 y 72h sí se consiguió significación estadística para la asociación, por lo que podemos deducir que existe relación entre la presencia de DPI en estos tiempos y el desarrollo de CLAD.

En cuanto al emparejamiento CMV, éste fue de alto riesgo en el 17,7%; el receptor era positivo en el 78,3% y ambos eran negativos en el 4%. Esto concuerda en proporción a los datos que nos ofrecen los registros oficiales (4). No se halló significación estadística para la asociación entre el tipo de emparejamiento CMV y el desarrollo de CLAD. En cuanto a las infecciones por este virus, el 33,6% presentaron una infección antes del desarrollo de DCI o hasta el final del estudio. En este caso sí se consiguió la significación estadística entre la existencia de al menos una infección CMV y el desarrollo de CLAD. En el análisis multivariable se vio que padecer al menos una infección por CMV aumenta entre un 2 y un 291% el riesgo de desarrollar CLAD. Esto abre nuevas líneas de investigación interesante, de cara a conocer en cuánto y cómo aumenta el riesgo de CLAD por cada infección extra que adquiera el paciente, o qué influye en que exista una variación tan amplia del riesgo (factores favorecedores) por ejemplo.

En la biopsia de control de la tercera semana, el 45,5% presentaron RA. Durante el primer año, el porcentaje es menor, siendo un 36,1% el total de pacientes que presentaron al menos un rechazo agudo (incluyendo el de la 3ª semana), y un 51,8% que no presentaron ninguno, por lo tanto, vemos que el 2,7% presentaron 2 o más RAs en este periodo. Las cifras oficiales muestran que, durante el primer año, el 30% de los pacientes presentaron un RA, por lo que nuestras cifras son similares a las de referencia. Durante el periodo total de seguimiento (contando la biopsia de 3ª semana), el 42,3% no presentaron RAs, y el 31,7% presentaron uno, por lo que el 26% presentaron dos o más RAs durante el tiempo que duró nuestro estudio. En cuanto al total de RAs en los datos oficiales no hemos encontrado referencias. No se encontró significación estadística tanto para la presencia de RA en la biopsia de la 3ª semana, como para su gradación, ni para el C4d ni la capilaritis. En cambio, sí se llegó a la significación estadística para el total de RAs el primer año (aunque no consiguió correlacionarse con el desarrollo de CLAD en el análisis multivariable), así como para el total de RAs durante todo el periodo de seguimiento, por lo tanto, existe asociación entre el número de RAs tanto el primer año como posteriormente en el

desarrollo de CLAD. En el análisis multivariable, se objetivó un riesgo incrementado de entre un 14 y un 75% por cada RA que desarrolle el paciente.

Dada la relevancia que parecen presentar los microorganismos en el desarrollo de CLAD, se pretendió analizar su impacto en nuestra serie. Hallamos que el 43% tuvieron al menos un aislamiento dentro del primer año post-trasplante. Dentro de los microorganismos encontrados, las bacterias fueron las más frecuentes, siendo las cinco especies más aisladas *P.aeruginosa* (de lejos la especie más aislada, y una de las más frecuentemente asociadas al desarrollo de CLAD (26), *S.aureus*, *S.epidermidis*, *Stenotrophomonas maltophilia* y *E. coli*. En cuanto a los hongos, destaca el género *Aspergillus* como el más aislado. Los virus fueron aislados en mucha menor medida. Se halló significación estadística para el número de aislamientos microbiológicos y el desarrollo de CLAD. También se analizó si existe relación entre el aislamiento de una de las cinco bacterias más aisladas y el desarrollo de CLAD, obteniéndose significación estadística, aunque no correlación en el análisis multivariante. Finalmente, se encontró asociación entre el número total de aislamientos de *P.aeruginosa* a lo largo del seguimiento y el desarrollo de CLAD. Es probable que la tercera variable sea la que ejerza el peso de la asociación en la segunda, dado que ésta la incluye. Por otra parte, el hallazgo de al menos un aislamiento microbiológico, del tipo que fuere, ha demostrado influencia en el tiempo libre de CLAD, así como que en el análisis multivariable obtiene una significación estadística para la velocidad de progresión a CLAD, incrementándola entre un 2 y un 174% (Ver Gráfica 6). Con los datos analizados, no se puede conocer si se trata de una variable condicionada por otras subvariables o no, hecho que resulta interesante para el desarrollo de nuevas líneas de investigación en el futuro para nuestra cohorte. En el análisis multivariante, se encontró que el hallazgo de al menos un aislamiento microbiológico en el paciente trasplantado aumenta la velocidad de progresión a CLAD entre un 20 y un 174%.

Respecto a los anticuerpos anti HLA, hemos apuntado su potencial papel patogénico en apartados previos. El 6% de los pacientes tenían anti-HLA pretrasplante de clase 1 y el 6,6% de clase 2. El 11,2% tuvieron de clase 1 y el 10,5% de clase 2 postrasplante. Desarrollaron AntiHLA de clase 1 "de novo" postrasplante el 6,2%, y clase 2 "de novo" postrasplante el 6,2%. Tan solo se encontró asociación estadísticamente significativa entre la expresión *de novo* de Anti-HLAs de clase 1 y el desarrollo de CLAD. Finalmente, en el análisis multivariable se observó que el desarrollo de estos anticuerpos aumenta el riesgo de desarrollo de CLAD entre un 7 y un 741%. En el caso de sus homólogos de clase 2, no se alcanza un valor de p significativo, pero éste es de $p=0,099$, lo que podría indicar que con un aumento del tamaño muestral se hallarían diferencias significativas, más aún cuando las variables dependientes de los HLAs fueron bastante perjudicadas por el diseño del estudio, ya que no se pudo recoger de manera sistemática esta variable en la mayoría de los pacientes que llevaban trasplantados más de 3-4 años.

La mediana de tiempo libre de CLAD fue de 933 días (Ver Gráfica 1). Si analizamos los datos según fenotipos, encontramos que la mediana de tiempo libre de BOS fue de 995 días y la mediana de tiempo libre de RAS fue de 782. Los datos oficiales revelan que el 8,5% de los pacientes desarrollan BOS en un año, el 41,4% en 5 años y el 67,1% de los pacientes desarrollan BOS a los 10 años. Por tanto, la mediana se halla entre los 5 y los 10 años. En nuestro caso, la mediana está alrededor de los 3 años, por lo que es inferior al valor de datos de referencia. Esto podría explicarse porque se hayan implementado medidas de prevención del CLAD más tarde que en otros centros de referencia a nivel mundial, como el caso de la terapia de inducción o el tratamiento con azitromicina, aunque quizá ese hecho no pueda explicar el total de la diferencia.

Adicionalmente, se halló una mediana de supervivencia durante el tiempo de seguimiento que para los pacientes con CLAD fue de 3506 días (Q1-Q3 4015-2564), y para los pacientes sin CLAD de 2981 (Q1-Q3 4450-2166). En el test de contraste de hipótesis no se encontraron diferencias

estadísticamente significativas entre ambos grupos, aunque destaca una $p=0,052$ que se vería muy beneficiada de un aumento del tamaño muestral en futuros estudios. Dados estos hallazgos, se miró si el estadio CLAD influía también, llegándose a la conclusión de que el único que influye con los datos de los que disponíamos para nuestro estudio, fue el estadio CLAD 1 ($p=0,009$). En el análisis multivariante, se llegó a la conclusión de que la entrada en CLAD 1 supone un incremento en la velocidad de evolución a muerte de entre un 13 y un 156%.

Por tanto y, en conclusión, a lo largo del presente trabajo hemos ido viendo que la Disfunción Crónica del Injerto es una patología extremadamente compleja. Aún no se conoce con exactitud cómo funcionan sus mecanismos etiopatogénicos, aunque en los últimos años hemos asistido a un aumento exponencial en cuanto a la evidencia científica disponible respecto a los factores que alteran su desarrollo, tanto para bien como para mal. En este trabajo lo que se hizo fue trasladar gran parte del conocimiento desarrollado al respecto a nuestra cohorte, seleccionada por criterios temporales exclusivamente, y ver si los factores descritos para la población eran aplicables a nuestra muestra. En algunas ocasiones, las predicciones se han cumplido como vaticinaban los grandes estudios, pero en otros no se ha podido establecer asociación, relación o ambas. Es, por tanto, que debe continuar la investigación en este sentido, para conocer cada vez mejor las características de nuestros pacientes, de cara a ofrecerles las mejores alternativas para que alcancen unos resultados óptimos.

7. CONCLUSIONES

- 7.1. El uso de terapia de inducción con basiliximab se asocia al desarrollo de CLAD, suponiendo una disminución de entre un 66 y un 89% del riesgo de progresión a CLAD, así como de entre un 30 y un 75% en velocidad de progresión a CLAD (Ver gráfica 2).
- 7.2. El tratamiento de mantenimiento con azitromicina se asocia a la aparición de CLAD, suponiendo un riesgo en la aparición de dicha patología de entre un 31 y un 89% (Ver Gráfica 3).
- 7.3. La entrada en estadio CLAD1 tiene efectos en la supervivencia global del paciente, suponiendo un incremento en la velocidad de evolución a muerte de entre un 13 y un 156%.
- 7.4. El desarrollo de anticuerpos anti-HLA de novo de clase 1 post-trasplante se relaciona con el desarrollo de CLAD, suponiendo un aumento del riesgo de desarrollo de CLAD de entre un 7 y un 741%.
- 7.5. Desarrollar al menos una infección por CMV se asocia a la progresión a CLAD, suponiendo un aumento de entre un 0,2 y un 191% del riesgo.
- 7.6. El aislamiento de al menos un microorganismo durante el primer año post-trasplante, del tipo que fuere, ha demostrado influencia en el tiempo libre de CLAD, así como un aumento en la velocidad de progresión a CLAD, de entre un 2 y un 174%.
- 7.7. El total de RAs padecidos durante todo el periodo de seguimiento se asocia con el desarrollo posterior de CLAD, relacionándose con un riesgo incrementado de entre un 14 y un 75% por cada RA que desarrolle el paciente.
- 7.8. El hallazgo de una de las cinco bacterias más aisladas durante el primer año se relaciona con el desarrollo de CLAD, aunque este estudio no permite definir de qué manera lo hacen.
- 7.9. El total de RAs sufridos durante el primer año se relaciona con el desarrollo de CLAD, aunque debe seguir investigándose para saber de qué manera.
- 7.10. El hábito tabáquico en el donante se asocia con el desarrollo de CLAD, aunque este estudio no permite describir de qué manera tiene lugar dicha asociación (Ver Gráfica 4).
- 7.11. Existe relación entre la presencia de DPI a las 24,48 y 72h con el desarrollo de CLAD.
- 7.12. El número total de aislamientos durante el primer año post-trasplante se asocia al desarrollo de CLAD.

7.13. El número total de aislamientos de *P.aeruginosa* durante el primer año se asocia al desarrollo de CLAD.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Garrido VV. Historia de la neumología y la cirugía torácica españolas.
2. Garc MEZ, Hern L. Trasplante pulmonar. 2012.
3. Trasplante de pulmón [Internet]. [cited 2020 Nov 17]. Available from: <http://www.ont.es/home/Paginas/Trasplantedepulmon.aspx>
4. Registry ITOT (TTX). ISHLT report. Available from: <https://ishlt.org/research-data/registries/ttx-registry/ttx-quarterly-data-report>
5. Der Hovanessian A, Wallace WD, Lynch JP, Belperio JA, Weigt SS. Chronic Lung Allograft Dysfunction: Evolving Concepts and Therapies. *Semin Respir Crit Care Med*. 2018 Apr 1;39(2):155–71.
6. Pilewski AJ. Chronic lung transplant rejection : Bronchiolitis obliterans. 2020;1–34.
7. Van Herck A, Frick AE, Schaevers V, Vranckx A, Verbeken EK, Vanaudenaerde BM, et al. Azithromycin and early allograft function after lung transplantation: A randomized, controlled trial. *J Hear Lung Transplant* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2021 Feb 22];38(3):252–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30686699/>
8. Glanville AR, Verleden GM, Todd JL, Benden C, Calabrese F, Gottlieb J, et al. Chronic lung allograft dysfunction: Definition and update of restrictive allograft syndrome—A consensus report from the Pulmonary Council of the ISHLT. *J Hear Lung Transplant*. 2019;38(5):483–92.
9. Verleden SE, Ruttens D, Vandermeulen E, Bellon H, Van Raemdonck DE, Dupont LJ, et al. Restrictive chronic lung allograft dysfunction: Where are we now? [Internet]. Vol. 34, *Journal of Heart and Lung Transplantation*. Elsevier USA; 2015 [cited 2021 Jan 31]. p. 625–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25577564/>
10. Espirometría [Internet]. [cited 2021 Mar 22]. Available from: <https://www.archbronconeumol.org/es-pdf-S0300289613001178>
11. Verleden SE, Von der Thüsen J, Roux A, Brouwers ES, Braubach P, Kuehnel M, et al. When tissue is the issue: A histological review of chronic lung allograft dysfunction [Internet]. Vol. 20, *American Journal of Transplantation*. Blackwell Publishing Ltd; 2020 [cited 2021 Jun 10]. p. 2644–51. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ajt.15864>
12. Sato M, Waddell TK, Wagnetz U, Roberts HC, Hwang DM, Haroon A, et al. Restrictive allograft syndrome (RAS): A novel form of chronic lung allograft dysfunction. *J Hear Lung Transplant*. 2011 Jul 1;30(7):735–42.
13. Verleden SE, Ruttens D, Vandermeulen E, Bellon H, Van Raemdonck DE, Dupont LJ, et al. Restrictive chronic lung allograft dysfunction: Where are we now? *J Hear Lung Transpl* [Internet]. 2015 [cited 2021 Mar 22];34:625–30. Available from: <http://www.jhltonline.orghttp://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2014.11.007>
14. Todd JL, Jain R, Pavlisko EN, Finlen Copeland CA, Reynolds JM, Snyder LD, et al. Impact of forced vital capacity loss on survival after the onset of chronic lung allograft dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Jan 15;189(2):159–66.
15. ISHLT. Lung_Adult.
16. Glanville AR. Physiology of chronic lung allograft dysfunction: back to the future? [Internet]. Vol. 49, *European Respiratory Journal*. European Respiratory Society; 2017 [cited 2021 Mar 22]. Available from: <https://doi.org/10.1183/13993003.00187-2017>.

17. Porteous MK, Lee JC. Primary Graft Dysfunction After Lung Transplantation. [cited 2021 Mar 26]; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2017.07.005>
18. Verleden GM, Vos R, Verleden SE, De Wever W, De Vleeschauwer SI, Willems-Widyastuti A, et al. Survival determinants in lung transplant patients with chronic allograft dysfunction. *Transplantation*. 2011 Sep 27;92(6):703–8.
19. Hovanesian A Der, Todd JL, Zhang A, Li N, Mayalall A, Copeland CAF, et al. Validation and refinement of chronic lung allograft dysfunction phenotypes in bilateral and single lung recipients. *Ann Am Thorac Soc* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2021 Mar 22];13(5):627–35. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/10.1513/AnnalsATS.201510-719OC>
20. ISHLT. Lung_Overall [Internet]. *Ishlt*. 2015. p. 13. Available from: <http://www.isHLT.org/>
21. Royer PJ, Olivera-Botello G, Koutsokera A, Aubert JD, Bernasconi E, Tissot A, et al. Chronic lung allograft dysfunction: A systematic review of mechanisms. Vol. 100, *Transplantation*. Lippincott Williams and Wilkins; 2016. p. 1803–14.
22. Shigemura N, Toyoda Y, Bhama JK, Gries CJ, Crespo M, Johnson B, et al. Donor smoking history and age in lung transplantation: A revisit. *Transplantation* [Internet]. 2013 Feb 15 [cited 2021 Jun 10];95(3):513–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23202531/>
23. Donor Smoking and Older Age Increases Morbidity and Mortality After Lung Transplantation | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cited 2021 Jun 10]. Available from: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0041134517306759?token=5CA497E77F7B4DA49A4A8A55B2472C8A5B5D402C13286AE205B078CDE959E3FAE1B274E8B072A875CC9D602ADE4AB71C&originRegion=eu-west-1&originCreation=20210610055544>
24. Saltiel AR, Olefsky JM. R E V I E W S E R I E S : M E T A B O L I S M A N D I N F L A M M A T I O N Series Editors: An old perspective on a new problem. *J Clin Invest*. 2017;7.
25. Bonser RS, Taylor R, Collett D, Thomas HL, Dark JH, Neuberger J. Effect of donor smoking on survival after lung transplantation: A cohort study of a prospective registry. *Lancet* [Internet]. 2012 Aug 25 [cited 2021 Jun 10];380(9843):747–55. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673612601603/fulltext>
26. Glanville AR. Pseudomonas and risk factor mitigation for chronic lung allograft dysfunction. Available from: <https://doi.org/10.1183/13993003.01968-2020>].
1. Garrido VV. Historia de la neumología y la cirugía torácica españolas.
2. Garc MEZ, Hern L. Trasplante pulmonar. 2012.
3. Trasplante de pulmón [Internet]. [cited 2020 Nov 17]. Available from: <http://www.ont.es/home/Paginas/Trasplantedepulmon.aspx>
4. Registry ITOT (TTX). ISHLT report. Available from: <https://ishlt.org/research-data/registries/ttx-registry/ttx-quarterly-data-report>
5. Der Hovanesian A, Wallace WD, Lynch JP, Belperio JA, Weigt SS. Chronic Lung Allograft Dysfunction: Evolving Concepts and Therapies. *Semin Respir Crit Care Med*. 2018 Apr 1;39(2):155–71.
6. Pilewski AJ. Chronic lung transplant rejection : Bronchiolitis obliterans. 2020;1–34.
7. Van Herck A, Frick AE, Schaevers V, Vranckx A, Verbeken EK, Vanaudenaerde BM, et al. Azithromycin and early allograft function after lung transplantation: A randomized, controlled trial. *J Hear Lung Transplant* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2021 Feb

- 22];38(3):252–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30686699/>
8. Glanville AR, Verleden GM, Todd JL, Benden C, Calabrese F, Gottlieb J, et al. Chronic lung allograft dysfunction: Definition and update of restrictive allograft syndrome—A consensus report from the Pulmonary Council of the ISHLT. *J Hear Lung Transplant*. 2019;38(5):483–92.
 9. Verleden SE, Ruttens D, Vandermeulen E, Bellon H, Van Raemdonck DE, Dupont LJ, et al. Restrictive chronic lung allograft dysfunction: Where are we now? [Internet]. Vol. 34, *Journal of Heart and Lung Transplantation*. Elsevier USA; 2015 [cited 2021 Jan 31]. p. 625–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25577564/>
 10. Espirometría [Internet]. [cited 2021 Mar 22]. Available from: <https://www.archbronconeumol.org/es-pdf-S0300289613001178>
 11. Verleden SE, Von der Thüsen J, Roux A, Brouwers ES, Braubach P, Kuehnel M, et al. When tissue is the issue: A histological review of chronic lung allograft dysfunction [Internet]. Vol. 20, *American Journal of Transplantation*. Blackwell Publishing Ltd; 2020 [cited 2021 Jun 10]. p. 2644–51. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ajt.15864>
 12. Sato M, Waddell TK, Wagnetz U, Roberts HC, Hwang DM, Haroon A, et al. Restrictive allograft syndrome (RAS): A novel form of chronic lung allograft dysfunction. *J Hear Lung Transplant*. 2011 Jul 1;30(7):735–42.
 13. Verleden SE, Ruttens D, Vandermeulen E, Bellon H, Van Raemdonck DE, Dupont LJ, et al. Restrictive chronic lung allograft dysfunction: Where are we now? *J Hear Lung Transpl* [Internet]. 2015 [cited 2021 Mar 22];34:625–30. Available from: <http://www.jhltonline.orghttp://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2014.11.007>
 14. Todd JL, Jain R, Pavlisko EN, Finlen Copeland CA, Reynolds JM, Snyder LD, et al. Impact of forced vital capacity loss on survival after the onset of chronic lung allograft dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Jan 15;189(2):159–66.
 15. ISHLT. Lung_Adult.
 16. Glanville AR. Physiology of chronic lung allograft dysfunction: back to the future? [Internet]. Vol. 49, *European Respiratory Journal*. European Respiratory Society; 2017 [cited 2021 Mar 22]. Available from: <https://doi.org/10.1183/13993003.00187-2017>.
 17. Porteous MK, Lee JC. Primary Graft Dysfunction After Lung Transplantation. [cited 2021 Mar 26]; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2017.07.005>
 18. Verleden GM, Vos R, Verleden SE, De Wever W, De Vleeschauwer SI, Willems-Widyastuti A, et al. Survival determinants in lung transplant patients with chronic allograft dysfunction. *Transplantation*. 2011 Sep 27;92(6):703–8.
 19. Hovanesian A Der, Todd JL, Zhang A, Li N, Mayalall A, Copeland CAF, et al. Validation and refinement of chronic lung allograft dysfunction phenotypes in bilateral and single lung recipients. *Ann Am Thorac Soc* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2021 Mar 22];13(5):627–35. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/10.1513/AnnalsATS.201510-719OC>
 20. ISHLT. Lung_Overall [Internet]. *Ishlt*. 2015. p. 13. Available from: <http://www.ishlt.org/>
 21. Royer PJ, Olivera-Botello G, Koutsokera A, Aubert JD, Bernasconi E, Tissot A, et al. Chronic lung allograft dysfunction: A systematic review of mechanisms. Vol. 100, *Transplantation*. Lippincott Williams and Wilkins; 2016. p. 1803–14.
 22. Shigemura N, Toyoda Y, Bhama JK, Gries CJ, Crespo M, Johnson B, et al. Donor smoking history and age in lung transplantation: A revisit. *Transplantation* [Internet]. 2013 Feb 15

[cited 2021 Jun 10];95(3):513–8. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23202531/>

23. Donor Smoking and Older Age Increases Morbidity and Mortality After Lung Transplantation | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cited 2021 Jun 10]. Available from:
<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0041134517306759?token=5CA497E77F7B4DA49A4A8A55B2472C8A5B5D402C13286AE205B078CDE959E3FAE1B274E8B072A875CC9D602ADE4AB71C&originRegion=eu-west-1&originCreation=20210610055544>
24. Saltiel AR, Olefsky JM. R E V I E W S E R I E S : M E T A B O L I S M A N D I N F L A M M A T I O N Series Editors: An old perspective on a new problem. *J Clin Invest.* 2017;7.
25. Bonser RS, Taylor R, Collett D, Thomas HL, Dark JH, Neuberger J. Effect of donor smoking on survival after lung transplantation: A cohort study of a prospective registry. *Lancet* [Internet]. 2012 Aug 25 [cited 2021 Jun 10];380(9843):747–55. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673612601603/fulltext>
26. Glanville AR. Pseudomonas and risk factor mitigation for chronic lung allograft dysfunction. Available from: <https://doi.org/10.1183/13993003.01968-2020>.

9. AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero dar las gracias una vez más a la persona que se encuentra en el origen. Dr. Iturbe, tienes mi infinito agradecimiento. Gracias por todo el tiempo que me has dedicado, por enseñarme a ir siempre más allá de mis límites y demostrarme que puedo lograrlo. Gracias por darme la posibilidad de realizar un trabajo del que sentirme orgullosa. Por haberme acogido durante todos estos años en los que he aprendido tanto de ti, tratándome siempre con tanto cariño, teniendo siempre una palabra amable, ánimos para continuar o un consejo. Eres una de las mejores cosas que me ha dado esta carrera tan bonita que estoy a punto de terminar.

Quiero agradecer además al Servicio de Neumología del HUMV, especialmente a las personas que a lo largo de los tres veranos en los que tuve la suerte de aprender la medicina desde su punto de vista, me acogieron como si fuera una más. Gracias al Dr. Cifrián por ser la persona que me abriera las puertas en mi primer rotatorio clínico allá por 3º de carrera, cuando empezaba a dar mis primeros pasos, hacia un mundo nuevo para mí. Gracias al Dr. Mora, por hacer de cada día en el hospital una lección que llevarme a casa, por enseñarme a ir un paso por delante, a plantearme preguntas constantemente, y enseñarme cómo así avanzar. Gracias además por todo el apoyo prestado a lo largo de la realización de este trabajo. En este sentido, también quiero agradecer a mi compañera Saray Simón y a la Dra. Cristeto su ayuda en la recogida de datos que tanto me ha facilitado la tarea.

Gracias a las personas que me han hecho más amena la jornada día a día durante este camino tan largo. Cada uno se ha ido incorporando a un tiempo, pero todos me han llenado de momentos que llevar conmigo para siempre. Gracias Alfonso, Mada, Miguel, Andrei e Isra. Gracias por hacerme reír hasta que me doliera la tripa, por estar ahí cuando no todo era bonito, por conseguir llevarlo todo a otro nivel.

No quiero terminar sin dedicarle unas palabras a la Dra. Pérez Poyato. María, gracias por toda tu bondad, tu humildad, tus palabras, tu ayuda... por creer en mí a pesar de todo. Me llevo bien guardados los valores médicos y personales que me has transmitido durante todo este tiempo.

Por último, aunque sabéis que no sois menos importantes, gracias a las dos personas que me ha esperado en casa cada día durante estos seis años, quienes me han dado los valores de trabajo, humildad y sacrificio que me rigen, por enseñarme a ser y a querer. Gracias también a la persona con la que voy descubriendo el mundo que quiero que recorramos juntos. Gracias abuelos por vuestra mirada de orgullo hacia mí, a pesar de que nunca me hagáis caso. A mis segundos padres y a mis casi hermanas. Y, por qué no, a los pequeños seres de cuatro patas que me han ayudado a estudiar y a divagar a partes iguales en las largas jornadas de encierro.

Gracias a quienes me han enseñado algo a lo largo de esta carrera, tanto intencionadamente como sin pretenderlo. Gracias a todos aquellos que creyeron que llegar hasta aquí era posible. Gracias por cuidarme y acompañarme en el camino.

10. ANEXO I: TABLAS DEL ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Sexo	
Varón	205 (63,9%)
Mujer	116 (36,1%)
Edad	
	58 (Q1-Q3 51-62)
Tipo de trasplante	
Bipulmonar	207 (64,7%)
Unipulmonar izquierdo	72 (22,5%)
Unipulmonar derecho	41 (12,8%)
Patología de base	
EPID	145 (45,3%)
EPOC	108 (33,8%)
Bronquiectasias por FQ	31 (9,7%)
Otras	22 (6,9%)
HAP	12 (3,8%)
Retrasplante por BOS	2 (0,6%)

Tabla 1: Características generales de la muestra.

Hábito Tabáquico Receptor	
Exfumadores	122 (71,5%)
Consumo acumulado (paq-año)	25 (Q1-Q3 0-41,25)
Nunca fumadores	49 (28,5%)
Diabetes Mellitus	
Pretrasplante	18 (12,9%)
Postrasplante	52 (32,1%)
Hipertensión Arterial	
Pretrasplante	30 (17,1%)
Postrasplante	77 (44%)
ERGE pretrasplante	33 (21%)
Método diagnóstico ERGE	
Tránsito esófago-gástrico	90,90%
pH-Metría	9,10%
IMC pretrasplante (kg/m²)	25,30 (Q1-Q3 22.09-27.67)

Tabla 2: Principales características pretrasplante de los pacientes

Hábito tabáquico donante	
<i>Ex-fumador</i>	43 (26,2%)
<i>Nunca fumador</i>	99 (60,4%)
<i>Fumador activo</i>	22 (13,4%)
Edad	54 (Q1-Q3 46-62)
PaO₂/FiO₂ (mmHg)	419,40 (Q1-Q3 369,75-463,50).

Tabla 3: Principales características del donante

DPI		75 (23,7%)	
DPI 0H	35 (11,9%)	DPI 48H	42 (14,4%)
Grado 1	9 (3,1%)	Grado 1	17 (5,8%)
Grado 2	6 (2%)	Grado 2	13 (4,5%)
Grado 3	20 (6,8%)	Grado 3	12 (4,1%)
DPI 24H	42 (14,3%)	DPI 72H	30 (10,3%)
Grado 1	21 (7,2%)	Grado 1	13 (4,5%)
Grado 2	9 (3,1%)	Grado 2	6 (2,1%)
Grado 3	12 (4,1%)	Grado 3	11 (3,8%)

Tabla 4: Disfunción Primaria del Injerto en la muestra.

Emparejamiento CMV	
<i>Mal Emparejamiento (D+/R-)</i>	31 (17,7%)
<i>Receptor Positivo (R+)</i>	137 (78,3%)
<i>Ambos Negativos (D-/R-)</i>	7 (4%)
N.º Infecciones CMV antes de CLAD	
1	108 (33,6%)
2	34 (10,6%)
3	11 (3,4%)
4	4 (1,2%)
5	1 (0,5%)

Tabla 5: Principales variables relacionadas con el CMV.

Biopsia control 3ª semana	
N.º RAs	130 (45,5%)
RA tipo A (1,2,3 o 4)	128
RA tipo B (1,2 o 3)	51
C4d	
Positivo	6 (2,1%)
Negativo	21 (7,4%)
Desconocido	258 (90,5%)
Capilaritis	
Positivo	2 (0,7%)
Negativo	2 (0,7%)
Desconocido	281 (98,6%)
RAs primer año (incluye biopsia 3ª semana)	
0	86 (51,8%)
1	60 (36,1%)
2	15 (4,7%)
3	4 (24%)
4	1 (0,6%)
N.º total de RAs (incluye biopsia 3ª semana)	
0	127 (42,3%)
1	95 (31,7%)
2	47 (15,7%)
3	18 (6%)
4	9 (3%)
5	3 (1%)
6	1 (0,3%)

Tabla 6: Variables relacionadas con el Rechazo Agudo (RA).

Aislamientos microbiológicos	
Al menos 1 aislamiento	138 (43%)
Bacterias (nº aislamientos)	
<i>P.aeruginosa</i>	114
<i>S.aureus</i>	44
<i>S.epidermidis</i>	22
<i>S.maltophilia</i>	19
<i>E.coli</i>	18
Hongos (nº aislamientos)	
Aspergillus	35
<i>A.terreus</i>	12
<i>A.fumigatus</i>	11
<i>A.versicolor</i>	5
<i>A.niger</i>	3
<i>A.flavus</i>	1
Candida	23
<i>C.albicans</i>	18
<i>C.glabrata</i>	2
<i>C.lusitaniae</i>	1
<i>C.dublinsiensis</i>	1
<i>C.parapsilosis</i>	1
Penicillium	25
Virus (nº aislamientos)	
<i>Bocavirus (1,2,3 y 4)</i>	8
<i>Rhinovirus</i>	6
<i>Adenovirus</i>	4

Tabla 7: Hallazgos microbiológicos en la muestra.

Anticuerpos anti-HLA	
Clase 1	
Pretrasplante	18 (6%)
Postrasplante	29 (11,2%)
De Novo	16 (6,2%)
DSAs	3 (1,2%)
Clase 2	
Pretrasplante	20 (6,6%)
Postrasplante	27 (10,5%)
De Novo	16 (6,2%)
DSAs	9 (3,5%)

Tabla 8: Variables relacionadas con anti-HLAs.

CLAD	97 (32,7%)
BOS	72 (76,59%)
RAS	22 (23,4%)
Tiempo Hasta CLAD (días)	933 (Q1-Q3 511- 1209)
Tiempo Hasta CLAD1 (días)	974 (Q1-Q3 576-1371)
Tiempo Hasta CLAD2 (días)	1046 (Q1-Q3 728-1731)
Tiempo Hasta CLAD3 (días)	1301 (Q1-Q3 725-1980)
Tiempo Hasta CLAD4 (días)	1204 (Q1-Q3 688-1931)
Tiempo Libre De BOS	995 (Q1-Q3 595- 1216)
Tiempo Libre De RAS	782 (Q1-Q3 445-1204)

Tabla 9: Variables relacionadas con el desarrollo de CLAD.

Supervivencia (días)	
PACIENTES CON CLAD	3506 (Q1-Q3 4015-2564)
PACIENTES SIN CLAD	2981 (Q1-Q3 4450-2166)

Tabla 10: Supervivencia en función del CLAD.

11. ANEXO II: TABLAS DEL CONTRASTE DE HIPÓTESIS

Análisis	CLAD	NO CLAD	p
Sexo			<i>p>0,05 (p=0,483)</i>
Hombre	31,20%	68,80%	
Mujer	35,20%	64,80%	
Tipo de trasplante			<i>p>0,05 (p=0,767)</i>
Unipulmonar derecho	31,40%	68,60%	
Unipulmonar izquierdo	36,40%	63,60%	
Bipulmonar	31,60%	68,40%	
Edad al trasplante			<i>p>0,05 (p=0,470)</i>
Patología			<i>p>0,05 (p=0,775)</i>
EPOC	35,40%	64,60%	
EPID	31,70%	68,30%	
Bronquiectasias por FQ	27,60%	72,40%	
HAP	33,30%	66,70%	
BOS	50,00%	50,00%	
EPID + enfisema	100,00%	0,00%	
Otros	27,80%	72,20%	
IMC	25,27	24,96	<i>p>0,05 (p=0,654)</i>
Hábito tabáquico paciente			<i>p>0,05 (p=0,527)</i>
Exfumador	18,30%	81,70%	
Nunca fumador	14,30%	85,70%	
Consumo acumulado (paq-año)			<i>p>0,05 (p=0,712)</i>
HTA pretrasplante			<i>p>0,05 (p=0,214)</i>
Si	10,00%	90,00%	
No	19,60%	80,40%	
HTA postrasplante			<i>p>0,05 (p=0,094)</i>
Si	23,40%	76,60%	
No	13,50%	86,50%	
DM pretrasplante			<i>p>0,05 (p=0,917)</i>
Si	16,70%	83,30%	
No	15,70%	84,30%	
DM postrasplante			<i>p>0,05 (p=0,873)</i>
Si	19,20%	80,80%	
No	18,20%	81,80%	
ERGE pretrasplante			<i>p>0,05 (p=0,480)</i>
Si	12,10%	87,90%	
No	17,20%	82,80%	

Análisis	CLAD	NO CLAD	p
RA en biopsia 3ª semana			<i>p</i> >0,05 (<i>p</i> =0,118)
<i>Si</i>	32%	67,90%	
<i>No</i>	36,71%	63,28%	
C4d			<i>p</i> >0,05 (<i>p</i> =0,108)
<i>Positivo</i>	32%	68%	
<i>Negativo</i>	32,10%	67,90%	
<i>Desconocido</i>	33,60%	66,40%	
Capilaritis			<i>p</i> >0,05 (<i>p</i> =0,538)
<i>Si</i>	50%	50%	
<i>No</i>	0%	100%	
<i>Desconocido</i>	32,22%	67,78%	
Nº RAs primer año			<i>p</i><0,05 (<i>p</i>=0,046)
Nº total RAs			<i>p</i><0,05 (<i>p</i>=0,002)
Biopsia 3ª semana grado A			<i>P</i> >0,05 (<i>P</i> =0,321)
Biopsia 3ª semana grado B			<i>P</i> >0,05(<i>P</i> =0,439)
Anticuerpos anti-HLA			
Clase1			
<i>Pretrasplante</i>	22,20%	77,80%	<i>p</i> >0,05 (<i>p</i> =0,419)
<i>Postrasplante</i>	44,80%	55,20%	<i>p</i> >0,05 (<i>p</i> =0,107)
<i>De novo</i>	56,30%	43,80%	<i>p</i><0,05 (<i>p</i>=0,028)
<i>DSAs</i>	33,30%	66,70%	<i>p</i> >0,05 (<i>p</i> =0,956)
Clase 2			
<i>Pretrasplante</i>	35%	65%	<i>p</i> >0,05 (<i>p</i> =0,666)
<i>Postrasplante</i>	42,30%	57,70%	<i>p</i> >0,05 (<i>p</i> =0,221)
<i>De novo</i>	50%	50%	<i>p</i> >0,05 (<i>p</i> =0,099)
<i>DSAs</i>	55,60%	44,40%	<i>p</i> >0,05(<i>p</i> =0,120)
CMV			
Emparejamiento			<i>P</i> >0,05 (<i>P</i> =0,158)
<i>R+</i>	20,70%	79,30%	
<i>R-/d-</i>	0%	100%	
<i>R-/d+</i>	9,70%	90,30%	
Al menos una infección	24,80%	75,20%	<i>p</i><0,05 (<i>p</i>=0,048)
Nº infecciones			<i>P</i> >0,05 (<i>P</i> =0,503)
Inducción	14,60%	85,40%	<i>P</i><0,05 (<i>P</i><0,001)
Azitromicina	8,80%	91,30%	<i>P</i><0,05 (<i>P</i>=0,04)
Datos donante			
PO2			<i>P</i> >0,005 (<i>P</i> =0,098)
Edad			<i>P</i> >0,005 (<i>P</i> =0,711)
Hábito tabáquico			<i>P</i><0,05 (<i>P</i>=0,042)
<i>Fumador activo</i>	31,70%	68,30%	
<i>Exfumador</i>	14,10%	85,90%	
<i>Nunca fumador</i>	13,60%	86,40%	

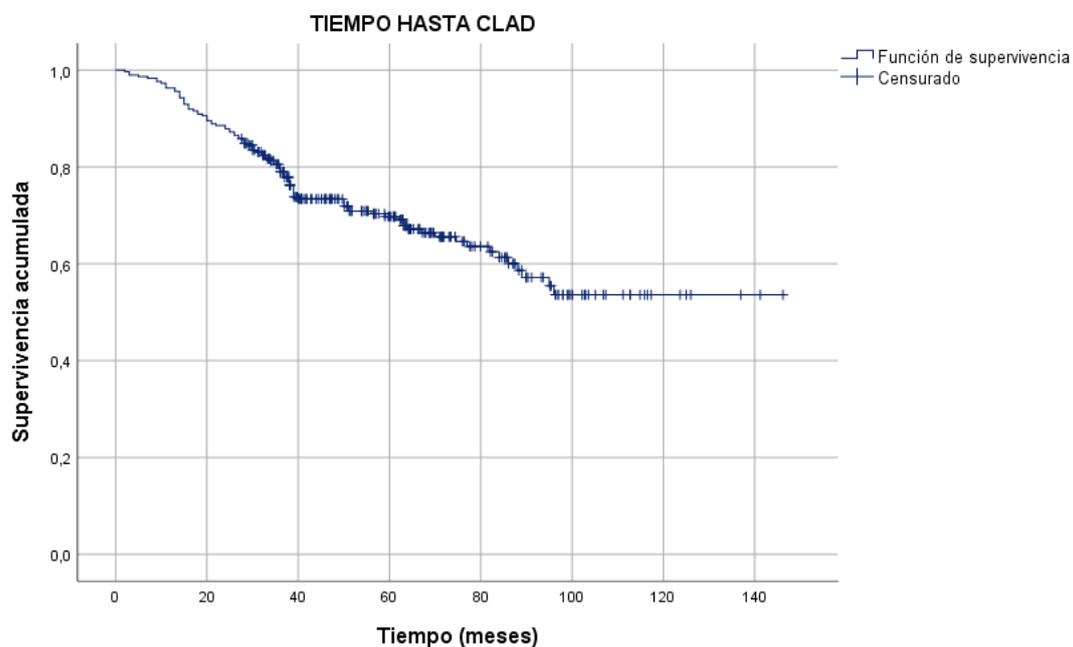
Análisis	CLAD	NO CLAD	p
Tiempo isquemia			
Primero			<i>P>0,05 (P=0,915)</i>
Segundo			<i>P>0,05 (P=0,341)</i>
DPI	23,10%	76,90%	<i>P>0,05 (P=0,062)</i>
Máximo grado DPI			<i>P>0,05 (P=0,106)</i>
Subgrupo DPI			<i>P>0,05 (P=0,235)</i>
DPI 0H			<i>P>0,05 (P=0,097)</i>
DPI 24H			<i>P<0,05 (P=0,008)</i>
DPI 48H			<i>P<0,05 (P=0,001)</i>
DPI 72H			<i>P<0,05 (P=0,024)</i>
Número aislamientos			<i>P<0,0,5 (P<0,001)</i>
Hallazgo bacterias en 1er aislamiento			<i>P<0,0,5 (P=0,001)</i>
<i>P.aeruginosa</i>	9,40%	90,60%	
<i>S.aureus</i>	22,60%	77,40%	
<i>S.epidermidis</i>	0%	100%	
<i>Stenotrophomonas</i>	14,30%	85,70%	
<i>E.coli</i>	80%	20%	
Ninguno de los anteriores	38%	62%	
Hallazgo hongos en 1er aislamiento			<i>P>0,05 (P=0,408)</i>
<i>A.terreus</i>	100,00%	0,00%	
<i>A.fumigatus</i>	33,30%	66,70%	
<i>C.albicans</i>	22,20%	77,80%	
<i>Penicillium</i>	0%	100%	
Ninguno de los anteriores	33,10%	66,90%	
Hallazgo de virus en primer aislamiento			NO SE HALLARON
Total pseudomonas			<i>P<0,05 (P<0,001)</i>

Tabla 11: Tabla del contraste de hipótesis Variable-CLAD/No CLAD.

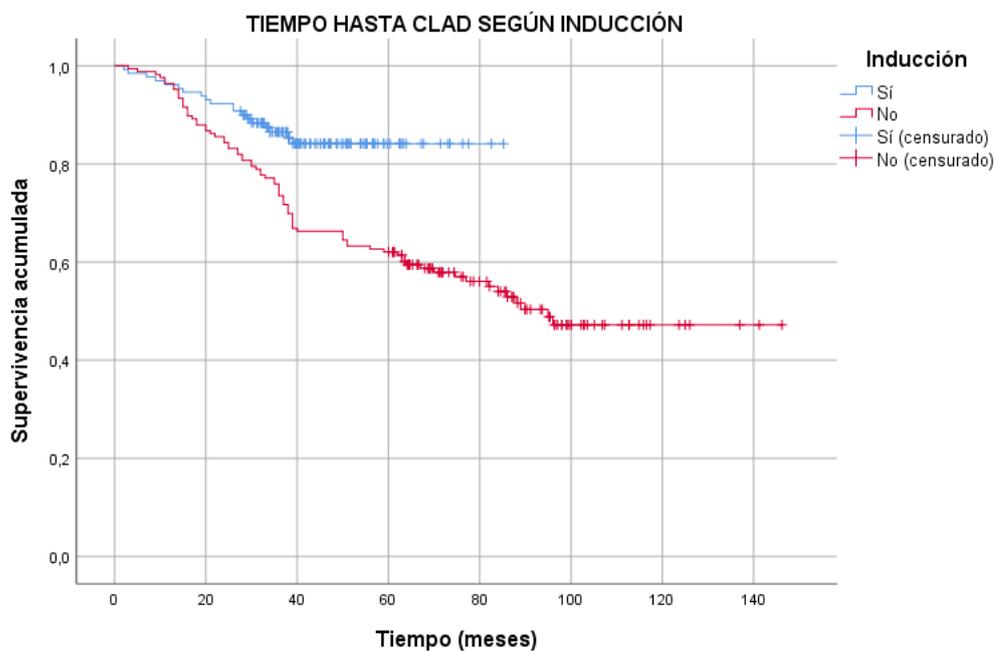
Supervivencias	p
CLAD-No CLAD	<i>P</i> >0,05 (<i>p</i> =0,052)
BOS-RAS (tiempo hasta CLAD)	<i>P</i> >0,05 (<i>p</i> =0,601)
Sexo (tiempo hasta CLAD)	<i>P</i> >0,05 (<i>p</i> =0,590)
Tipo trasplante (tiempo hasta CLAD)	<i>P</i> >0,05 (<i>p</i> =0,764)
Patología de base (tiempo hasta CLAD)	<i>P</i> >0,05 (<i>p</i> =0,677)
Inducción (tiempo hasta CLAD)	<i>P</i><0,05 (<i>p</i><0,001)
Azitromicina (tiempo hasta CLAD)	<i>P</i> >0,05 (<i>p</i> =0,082)
Hábito tabáquico (tiempo hasta CLAD)	<i>P</i> >0,05 (<i>p</i> =0,633)
DM pretrasplante (tiempo hasta CLAD)	<i>P</i> >0,05 (<i>p</i> =0,917)
DM postrasplante(tiempo hasta CLAD)	<i>P</i> >0,05 (<i>p</i> =0,989)
HTA pretrasplante (tiempo hasta CLAD)	<i>P</i> >0,05 (<i>p</i> =0,246)
HTA postrasplante (tiempo hasta CLAD)	<i>P</i> >0,05 (<i>p</i> =0,052)
ERGE pretrasplante(tiempo hasta CLAD)	<i>P</i> >0,05 (<i>p</i> =0,496)
Hábito tabáquico donante (tiempo hasta CLAD)	<i>P</i> >0,05 (<i>p</i> =0,053)
DPI/no DPI (tiempo hasta CLAD)	<i>P</i> >0,05 (<i>p</i> =0,151)
RA biopsia 3ª semana (tiempo hasta CLAD)	<i>P</i> >0,05 (<i>p</i> =0,225)
Emparejamiento CMV (tiempo hasta CLAD)	<i>P</i> >0,05 (<i>p</i> =0,222)
Al menos 1 infección CMV (tiempo hasta CLAD)	<i>P</i> >0,05 (<i>p</i> =0,094)
Al menos un aislamiento (tiempo hasta CLAD)	<i>P</i><0,05 (<i>p</i><0,001)
Pseudomonas (tiempo hasta CLAD)	<i>P</i> <0,05 (<i>p</i> =0,025)

Tabla 12: Tabla del contraste de hipótesis Variable-Tiempo hasta CLAD

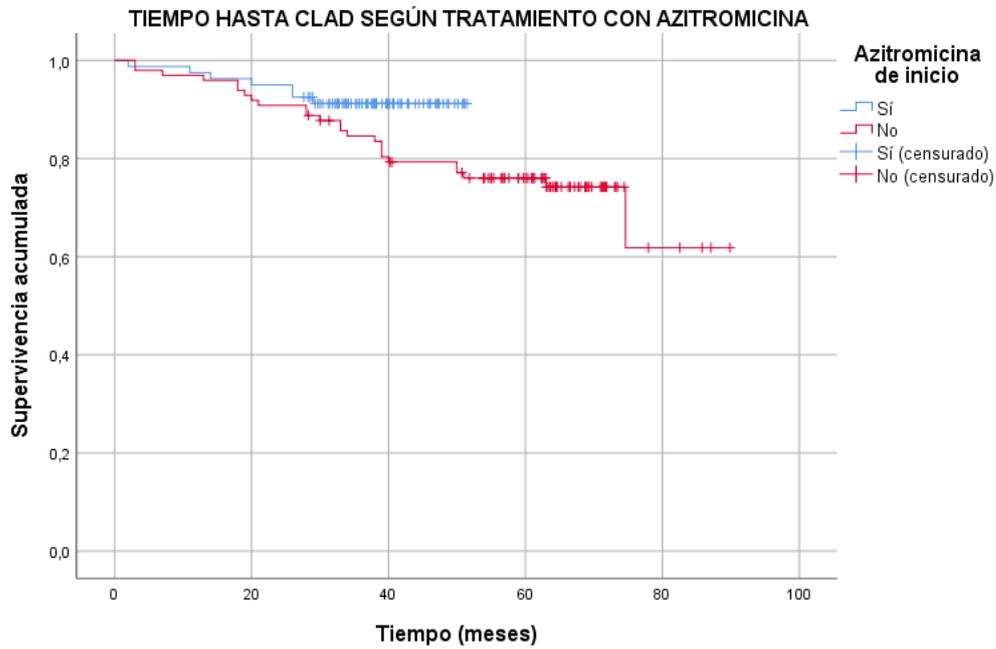
12. ANEXO III. GRÁFICAS



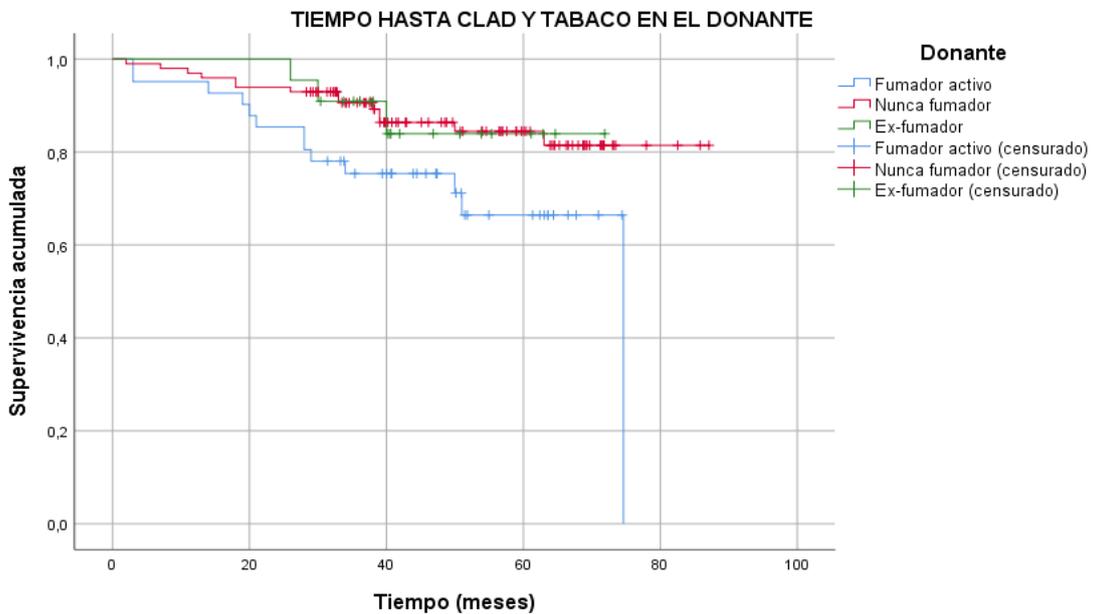
Gráfica 1: Análisis de Kaplan-Meyer para tiempo hasta CLAD total.



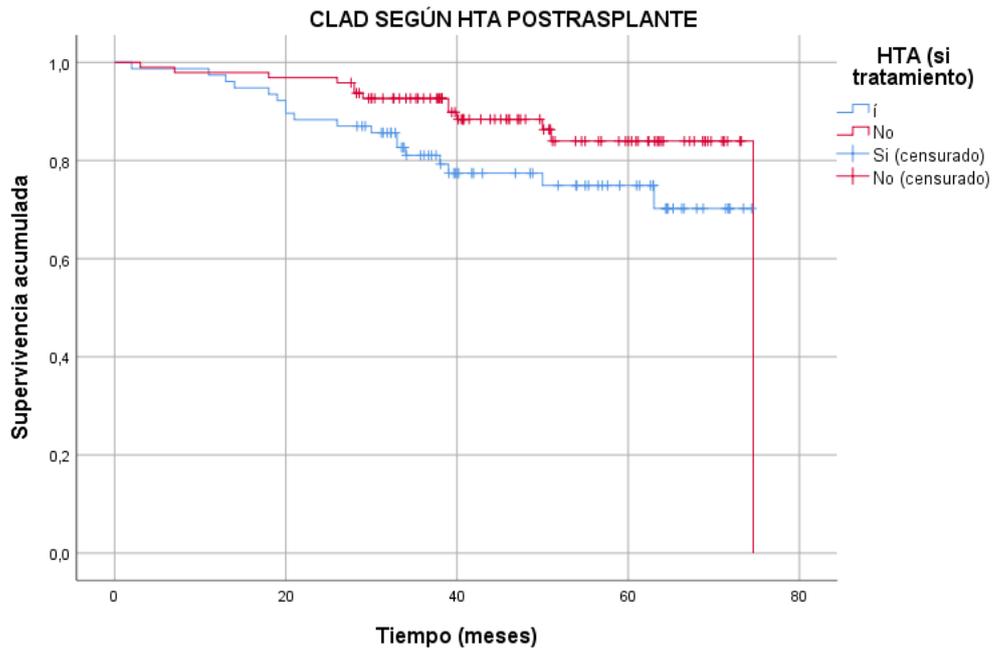
Gráfica 2: Análisis de Kaplan-Meyer para tiempo hasta CLAD en función de la inducción



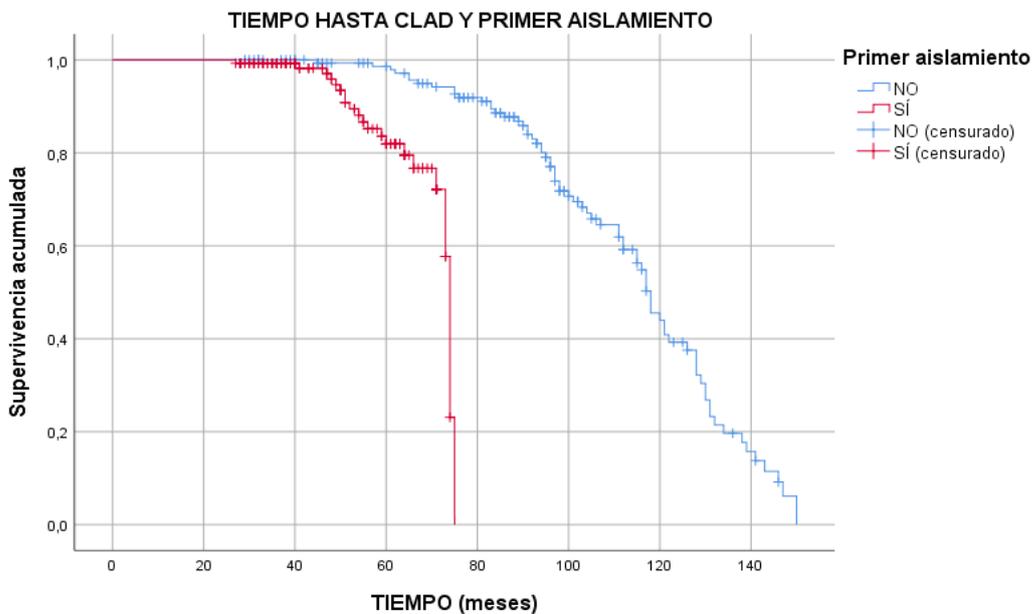
Gráfica 3: Análisis de Kaplan-Meyer para tiempo hasta CLAD en función del tratamiento con azitromicina.



Gráfica 4: Análisis de Kaplan-Meyer para tiempo hasta CLAD en función del hábito tabáquico del donante.



Gráfica 5: Análisis de Kaplan-Meyer para tiempo hasta CLAD en función de la HTA postrasplante. Obsérvese que, a pesar de no alcanzarse una significación estadística, la tendencia parece ir a favor de un mayor tiempo hasta CLAD para aquellos en los que la variante es negativa.



Gráfica 5: Análisis de Kaplan-Meyer para tiempo hasta CLAD en función de si se halla aislamiento microbiológico durante el primer año.

