



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

Probabilidad de trasplante pulmonar según el tiempo desde el diagnóstico de EPID hasta la derivación al centro trasplantador

Probability of lung transplantation by time from diagnosis of ILD to referral to transplant centre

Autor/a: Ángel González Fernández

Director/es: José Manuel Cifrián Martínez

Víctor Manuel Mora Cuesta

Santander, 15 de mayo de 2023

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	9
1.1. ENFERMEDADES PULMONARES INTERSTICIALES DIFUSAS	9
1.1.1. Clasificación EPI	10
1.1.2. Estadísticas	12
1.2. EL TRASPLANTE PULMONAR	12
1.2.1. Historia	12
1.2.2. Estadísticas	13
1.2.3. Indicaciones de trasplante de pulmón	18
1.3. LA IMPORTANCIA DE LA DERIVACIÓN DE LAS EPID A CONSULTA DE TRASPLANTE	20
2. OBJETIVOS	22
3. MATERIAL Y METODOLOGÍA	22
3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO	22
3.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	22
3.3. VARIABLES RECOGIDAS:	23
4. RESULTADOS	24
4.1. PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO	24
4.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES	25
4.3. PROBABILIDAD DE INCLUSIÓN EN LISTA DE ESPERA	28
4.4. FACTORES RELACIONADOS CON LA INCLUSIÓN EN LISTA DE ESPERA	30
4.5. SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES A ESTUDIO	32
4.6. TIEMPO DESDE EL DIAGNÓSTICO HASTA LA DERIVACIÓN	36
4.7. ANÁLISIS DE LAS VARIABLES QUE INFLUYEN EN LA INCLUSIÓN DE PACIENTES EN LISTA DE ESPERA DE TRASPLANTE DE PULMÓN	38
5. DISCUSIÓN	42
6. CONCLUSIONES	45
7. BIBLIOGRAFÍA	46
8. AGRADECIMIENTOS	48
ANEXO I	49

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Clasificación de las enfermedades pulmonares intersticiales.	11
Figura 2. Trasplantes de pulmón en adultos por año y por tipo de procedimiento	13
Figura 3. Trasplantes de pulmón en adultos por año y por diagnóstico	14
Figura 4. Procedimientos de trasplante pulmonar en España 1990-2022)	14
Figura 5. Diagnósticos de los pacientes adultos (≥ 18 años) trasplantados en España a lo largo del 2022	15
Figura 6. Diagnósticos de los pacientes adultos (≥ 18 años) en lista de espera en España a lo largo del 2022.....	16
Figura 7. Diagnósticos de los pacientes trasplantados de pulmón en el HUMV a lo largo del 2022.	17
Figura 8. Diagnósticos de los pacientes en lista de espera para trasplante de pulmón en el HUMV a lo largo del 2022.....	17
Figura 9. Días en lista de espera (mediana, rango intercuartílico) para pacientes trasplantados en electivo de pulmón por centro de trasplante. España 2022.....	18
Figura 10. Diagrama de flujo que muestra la selección de pacientes del estudio.....	25
Figura 11. Probabilidad de inclusión en lista de espera de trasplante pulmonar en pacientes EPID según el tiempo desde el diagnóstico hasta la derivación	29
Figura 12. Probabilidad de inclusión en lista de espera de trasplante pulmonar en pacientes con EPOC según el tiempo desde el diagnóstico hasta la derivación.....	30
Figura 13. Gráfico de Kaplan-Meier de la supervivencia de los pacientes con EPID con o sin trasplante poniendo como punto de partida el momento de la primera consulta	33
Figura 14. Gráfico de Kaplan-Meier de la supervivencia de los pacientes con EPOC con o sin trasplante poniendo como punto de partida el momento de la primera consulta	34
Figura 15. Gráfico de Kaplan-Meier de la supervivencia de los pacientes con EPID según GAP contando en meses desde la primera consulta hasta el fallecimiento, realización de trasplante o último seguimiento.....	35
Figura 16. Gráfico de cajas con e/ tiempo desde el diagnóstico a la derivación según el GAP	36
Figura 17. Escala GAP en pacientes EPID en el momento de 1ª consulta vs Inclusión en lista de espera para trasplante pulmonar.....	37
Figura 18. Diagrama Sankey que muestra la evolución de GAP en pacientes EPID en el momento de 1ª consulta vs Inclusión en lista de espera para trasplante pulmonar.....	38

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Signos asociados a la existencia de fibrosis pulmonar	9
Tabla 2. Recomendaciones específicas para trasplante pulmonar de pacientes EPID	19
Tabla 3. Recomendaciones específicas para la derivación a consulta de trasplante pulmonar en pacientes EPID.....	21
Tabla 4. Distribución de los pacientes incluidos en el estudio clasificados por patologías	26
Tabla 5. Tipo de diagnóstico realizado a los pacientes EPID incluidos en el estudio	26
Tabla 6. Clasificación de pacientes a estudio en función de su puntuación en la escala MMRC	27
Tabla 7. Estado de los pacientes no incluidos en lista de espera de trasplante pulmonar.	28
Tabla 8. Características de los pacientes con EPID incluidos en el estudio.....	31
Tabla 9. Supervivencia de los pacientes con EPID según GAP contando en meses desde la primera consulta hasta el fallecimiento, realización de trasplante o último seguimiento .	35
Tabla 10. Escala GAP en pacientes EPID en el momento de 1ª consulta vs Inclusión en lista de espera para trasplante pulmonar.....	37
Tabla 11. Análisis de regresión binaria de los factores relacionados con la inclusión en lista de espera de trasplante pulmonar de pacientes con EPID	39
Tabla 12. Análisis de regresión binaria de los factores relacionados con la inclusión en lista de espera de trasplante pulmonar de pacientes con FPI	40

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Las Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas (EPID) son un conjunto muy diverso de patologías que afectan al parénquima pulmonar e interfieren en el intercambio gaseoso, siendo la patología con más trasplante de pulmón internacionalmente. La progresión de la enfermedad es constante e inevitable. De hecho, la derivación temprana de los pacientes con EPID a los centros de referencia de trasplante pulmonar está recogida en el documento de consenso de selección de candidatos la International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT).

OBJETIVOS: Determinar si el tiempo desde el diagnóstico de la EPID hasta la derivación al centro trasplantador tiene influencia en la probabilidad de ser incluido en lista de espera de trasplante pulmonar.

MÉTODOS: Se llevó a cabo un estudio de cohortes retrospectivo en el que se incluyeron todos los pacientes evaluados como candidatos a trasplante pulmonar por EPID en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV) de Santander, así como los candidatos con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) como grupo control, entre el 01/01/2017 y el 31/12/2022. La variable principal de estudio fue la probabilidad de ser incluido en lista de espera para trasplante pulmonar según el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la derivación al centro trasplantador.

RESULTADOS: Fueron estudiados 676 pacientes con EPID (51,7%) y EPOC (48,3%) candidatos a trasplante pulmonar que acudieron a la primera consulta de trasplante. La mediana de tiempo desde la primera consulta hasta el trasplante fue de 13,7 (7,8 – 28,7) meses con una probabilidad global de inclusión de espera mayor en pacientes con EPID en comparación con pacientes con EPOC (29,7% vs 24,7%). Los pacientes incluidos en lista de espera tenían una proporción significativamente mayor de HTA y diabetes. Entre los pacientes con EPID se observaron diferencias significativas en la probabilidad de inclusión en aquellos pacientes remitidos en <6 meses (48%) frente a 6-24 meses (26,7%) y >24 meses (26,3%) ($p = 0,007$). También se identificaron como variables independientes para la probabilidad de inclusión de los pacientes con EPID la realización de un programa de rehabilitación [OR = 7.179 (3.284 – 15.694), $p = < 0.001$] y la DLCO (%) [OR = 0.933 (0.898 – 0.969), $p = < 0.001$].

CONCLUSIONES: El tiempo desde el diagnóstico de la EPID hasta la derivación al centro trasplantador, así como el haber realizado un programa de rehabilitación previo a la consulta, influye en la probabilidad de ser incluido en lista de espera de trasplante pulmonar.

PALABRAS CLAVE: Enfermedades Pulmonares Intersticiales; Trasplante de pulmón; Listas de Espera; Derivaciones y Consulta; Selección de Pacientes.

ABSTRACT

BACKGROUND: Interstitial Lung Diseases (ILD) are a very diverse group of diseases that affect the lung parenchyma and interfere with gas exchange, being the pathology with most lung transplants internationally. The progression of the disease is constant and inevitable. In fact, early referral of patients with ILD to lung transplant referral centres is included in the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) consensus document on the selection candidates.

OBJECTIVES: Determine whether the time from diagnosis of ILD to referral to a transplant centre influences the likelihood of being placed on a lung transplant waiting list.

METHODS: A retrospective cohort study was carried out including all patients evaluated as candidates for lung transplantation due to ILD in the Marqués de Valdecilla University Hospital (HUMV) of Santander, as well as candidates with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) as a control group, between 01/01/2017 and 31/12/2022. The main study variable was the probability of being included in the waiting list for lung transplantation according to the time elapsed from diagnosis to referral to the transplant centre.

RESULTS: A total of 676 patients with ILD (51.7%) and COPD (48.3%) candidates for lung transplantation who attended the first transplant consultation were studied. The median time from first consultation to transplantation was 13.7 (7.8 - 28.7) months with an overall higher probability of inclusion on the waiting list in patients with ILD compared to patients with COPD (29.7% vs 24.7%). Wait-listed patients had a significantly higher proportion of HBP and diabetes. Among patients with ILD, significant differences in the probability of inclusion were observed in those patients referred in <6 months (48%), 6-24 months (26.7%) and >24 months (26.3%) ($p = 0.007$). Also identified as independent variables for the likelihood of inclusion of patients with ILD were the completion of a rehabilitation programme [OR = 7.179 (3.284 – 15.694), $p = < 0.001$] and DLCO (%) [OR = 0.933 (0.898 – 0.969), $p = < 0.001$].

CONCLUSIONS: The time from diagnosis of ILD to referral to the transplant centre, as well as having completed a pre-consultation rehabilitation program, influences the likelihood of being placed on the lung transplant waiting list.

KEY WORDS: Interstitial Lung Diseases; Lung transplantation; Waiting Lists; Referral and Consultation; Patient Selection.

ABREVIATURAS

ANCA – Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo
ATS – Sociedad Torácica Americana
BODE – Índice de masa corporal, Obstrucción del flujo de aire, Disnea y Capacidad de Ejercicio
DLCO – Prueba de difusión de monóxido de carbono
EPI – Enfermedad Pulmonar Intersticial
EPID - Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa
EPOC – Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
ERS – Sociedad Respiratoria Europea
FEV₁ – Volumen espiratorio forzado en 1 segundo
FPI – Fibrosis Pulmonar Idiopática
FPP – Fibrosis Pulmonar Progresiva
FVC – Capacidad Vital Forzada
GAP – Escala Gender (sexo), Age (edad) y Physiology (fisiología pulmonar)
HTA – Hipertensión Arterial
HTP o HAP – Hipertensión pulmonar
HUMV – Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
IMC – Índice de Masa Corporal
ISHLT – Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón
MMF – Micofenolato de mofetilo
MMRC – Escala modificada de la Medical Research Council
NINE – Neumonía Intersticial No Específica
NIU – Neumonía Intersticial Usual
NOC – Neumonía Organizada Criptogénica
ONT – Organización Nacional de Trasplantes
PFR – Pruebas de Función Respiratorias
TCAR – Tomografía computarizada de alta resolución
TLC – Capacidad Pulmonar Total
TM6M – Test de marcha de los 6 minutos

1. INTRODUCCIÓN

1.1. ENFERMEDADES PULMONARES INTERSTICIALES DIFUSAS

El espacio intersticial está limitado por un lado por el epitelio alveolar y por el otro por el endotelio capilar. Este espacio intersticial garantiza un soporte estructural al alveolo que permite el intercambio gaseoso. Las enfermedades pulmonares intersticiales se caracterizan por la infiltración de mediadores inflamatorios y/o fibróticos en este espacio que genera una distorsión estructural irreversible y perjudica el intercambio gaseoso (1). Esta fibrosis conlleva a la pérdida de estructura y función del pulmón, lo que conduce a insuficiencia respiratoria y muerte (2).

Existen multitud de signos asociados a la existencia de fibrosis pulmonar entre los que destacan los descritos en la Tabla 1.

Tabla 1. Signos asociados a la existencia de fibrosis pulmonar (3)

Signos asociados a la existencia de fibrosis pulmonar	
Clínica	Crepitantes tipo velcro bibasales Agregación familiar
PFRs	Disminución de la FVC y/o TLC Relación FEV ₁ /FVC > 0,8 (en ausencia de obesidad, alteración de la caja torácica o enfermedad neuromuscular)
TCAR tórax	Reticulación o engrosamiento septal (no nodular) Bronquiolectasias traccionales Panalización Reducción del volumen pulmonar asociado a alguno de los signos previos
Biopsia pulmonar	Depósito de colágeno Micropanalización Focos fibroblásticos

Las Enfermedades Pulmonares Intersticiales (EPI) son un conjunto muy diverso de patologías que afectan al parénquima pulmonar e interfieren en el intercambio gaseoso. El concepto de las EPI incluye todo el espectro de patologías, desde la alteración de la estructura alveolar y de las vías respiratorias, así como la alteración del compartimento intersticial. En ocasiones, el término “enfermedad intersticial pulmonar difusa” (EPID) es utilizado de forma imprecisa porque algunas enfermedades y/o patologías presentan alteraciones y manifestaciones en las vías respiratorias y no sólo en el espacio intersticial (4).

La identificación temprana de la fibrosis en las EPID es importante para guiar el tratamiento y mejorar los resultados clínicos. Se han desarrollado varios métodos de imagen, como la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR), para detectar la fibrosis pulmonar y evaluar su extensión y progresión en pacientes con EPID. Además, se están investigando terapias farmacológicas y otros enfoques para tratar la fibrosis progresiva en las EPID, incluyendo la terapia antifibrótica, la terapia inmunomoduladora y la terapia celular (5).

La mayoría de las EPI tienen en común signos y síntomas clínicos similares, como el empeoramiento progresivo de la disnea de esfuerzo, tos, disminución de la capacidad de difusión (DLCO), así como evidencia radiográfica de anomalías parenquimatosas. Sin embargo, los patrones radiográficos e histopatológicos de las EPI varían ampliamente (6).

El hallazgo más común en pacientes con EPI son los crepitantes inspiratorios bibasales. Por otro lado, con la evolución de la fibrosis que llega a estadios avanzados puede producir hipoxemia crónica y podrían aparecer signos clínicos de hipertensión pulmonar y disfunción cardíaca derecha. Más allá de los síntomas respiratorios hay que prestar atención a los signos físicos extrapulmonares que pueden conducir a un diagnóstico específico de algún tipo concreto de EPID (7).

La comunidad médica se enfrenta al reto diagnóstico de las EPID debido al comienzo insidioso y con síntomas inespecíficos de esta patología, así como la superposición de síntomas con otras enfermedades respiratorias más comunes. Esto conlleva a un retraso en el diagnóstico que deriva en una demora en el tratamiento y en la derivación a los centros trasplantadores (5).

1.1.1. Clasificación EPI

La clasificación de las enfermedades pulmonares intersticiales está ampliamente descrita por la Sociedad Torácica Americana en colaboración con la Sociedad Respiratoria Europea (ATS/ERS) (8). Esta clasificación, a grandes rasgos, se distribuye en idiopáticas, relacionadas con la autoinmunidad, relacionadas con la exposición a agentes inhalados, enfermedades intersticiales con quistes o relleno del espacio aéreo, sarcoidosis y otras enfermedades (también llamadas huérfanas) (Figura 1). Para cada una de las categorías se han descrito tres espectros de aparición: aguda, subaguda y crónica. El diagnóstico y la clasificación se basan en la combinación de información clínica, radiológica y en ocasiones, histológica (9).

La existencia de este tipo de clasificaciones hace de vital importancia la creación de equipos multidisciplinares para poder caracterizar bien cada una de las patologías. En el caso de las enfermedades pulmonares intersticiales secundarias e idiopáticas comparten patrones radio-histopatológicos. Entre ellos, los más comunes son la neumonía intersticial usual (NIU), la neumonía intersticial no específica (NINE) y la neumonía organizada criptogénica (NOC) (10).

	Agudo	Subagudo	Crónico
Idiopático	Neumonía intersticial aguda	Neumonía organizada criptogénica	Fibrosis pulmonar idiopática Neumonía intersticial no específica Neumonía intersticial descamativa Fibroelastosis pleuroparenquimatosa
	Enfermedad intersticial de pulmón no clasificable		
Autoinmune	Enfermedad pulmonar intersticial rápidamente progresiva (p. ej., dermatomiositis amiofática asociada a anticuerpos anti-MDA5 y hemorragia alveolar difusa en vasculitis asociada a ANCA o en el LES)	Enfermedad pulmonar intersticial asociada a enfermedades del tejido conectivo (p. ej., artritis reumatoide, esclerosis sistémica, miopatías inflamatorias idiopáticas, Síndrome Antisintetasa, Síndrome de Sjögren y otras)	Enfermedad pulmonar intersticial relacionada con vasculitis asociada a ANCA
Relacionado con exposición	Neumonitis por hipersensibilidad		
	Lesión pulmonar inducida por fármacos (p. ej., quimioterapia, inhibidores de puntos de control inmunitarios, agentes biológicos, fármacos antirreumáticos, antibióticos, agentes antitrombóticos, fármacos cardiovasculares y fitoterapia)		
	Lesiones pulmonares inducidas por la radiación		
	Enfermedad pulmonar intersticial postinfecciosa		
Enfermedades pulmonares intersticiales con quistes o llenado del espacio aéreo	Histiocitosis de células de Langerhans		
	Linfangioleiomiomatosis		
	Proteinosis alveolar pulmonar		
	Otros		
Sarcoidosis	Sarcoidosis		
Otros	Neumonía eosinofílica aguda	Neumonía eosinofílica crónica	
	Enfermedad pulmonar intersticial asociada a enfermedades malignas (p. ej., linfangitis carcinomatosa)		

Figura 1. Clasificación de las enfermedades pulmonares intersticiales. ANCA = anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo. Imagen adaptada de Wijsenbeek M, Suzuki A, Maher T. Interstitial lung diseases. The Lancet (2022) 400 (10354) 769-786 (10)

1.1.2. Estadísticas

Los estudios epidemiológicos que describen la carga global de las EPID es limitado. Se describe que la incidencia relativa de las EPID oscila entre 1 y 31,5 casos por cada 100.000 personas-año y la prevalencia en torno al 6,3 a 71 por cada 100.000 personas (11).

Sin embargo, apuntan a una prevalencia superior a los 76 casos por cada 100.000 habitantes de alguna enfermedad catalogada como EPID en Europa y 74,3 casos por cada 100.000 habitantes en Estados Unidos (12). Si analizamos las patologías individualmente, las EPID más prevalentes son la sarcoidosis (30,2 casos por 100.000 habitantes), las enfermedades pulmonares intersticiales asociadas a enfermedades del tejido conectivo (12,1 casos por 100.000 habitantes) y la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) (8.2 casos por 100.000 habitantes) (1).

En España se estima una incidencia de 7,6 casos por cada 100.000 habitantes de EPID, siendo la más frecuente la FPI con una incidencia de 16 casos por cada 100.000 habitantes. Se estima, por tanto, que en España existen en torno a 7.500-10.000 pacientes con FPI (13).

1.2. EL TRASPLANTE PULMONAR

1.2.1. Historia

El interés humano en realizar trasplantes de órgano sólido se remonta a la mitología hindú (14). Sin embargo, los primeros pasos firmes en este campo tuvieron lugar en el 1907 en el Instituto Rockefeller donde Alexis Carrel sentó las bases técnicas del trasplante de órganos sólidos descubriendo varias técnicas de anastomosis de vasos sanguíneos (15).

En la década de los 50, varios cirujanos pioneros liderados por Henri Metras en Marsella se encargaron de desarrollar el modelo de trasplante de pulmón. Mientras tanto, el equipo de James D. Hardy comenzó a entrenarse en la Universidad de Mississippi, con sede en Jackson, para la llegada de las primeras intervenciones en humanos (16).

No fue hasta el 11 de junio de 1963 cuando James Hardy realizó el primer trasplante de pulmón humano. El trasplante se realizó en un paciente diagnosticado cáncer de pulmón avanzado y absceso pulmonar. El paciente falleció siete días después, pero lo hizo a causa de una insuficiencia renal, no encontrándose ningún signo de rechazo agudo en la autopsia (14).

Desde entonces, el trasplante de pulmón ha experimentado una evolución significativa, sobre todo en esta última década. Originalmente, los pacientes con enfermedades pulmonares graves y terminales eran considerados inelegibles para un trasplante pulmonar por la complejidad e incertidumbre del proceso. Sin embargo, la llegada y evolución de los inmunosupresores, el desarrollo de la tecnología y la comprensión de la fisiopatología pulmonar, los trasplantes de pulmón se han vuelto más comunes y efectivos.

El trasplante de pulmón se ha convertido en una opción terapéutica cada vez más importante en el manejo de las EPID. A medida que la comprensión de la patología subyacente ha mejorado, se ha identificado un subconjunto de pacientes con EPID que presentan un mayor riesgo de progresión rápida y mortalidad. Para estos pacientes, el trasplante de pulmón puede ser la única opción para prolongar la vida y mejorar la calidad de la misma.

Además, se ha producido un gran avance en el manejo perioperatorio y el cuidado postoperatorio, lo que ha llevado a una mayor tasa de supervivencia después del trasplante. Como resultado, el trasplante de pulmón se ha convertido en una opción terapéutica valiosa para aquellos pacientes con EPID que tienen un alto riesgo de deterioro clínico y mortalidad.

1.2.2. Estadísticas

La Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón (ISHLT) ha registrado un aumento paulatino y constante en los trasplantes alrededor del mundo en los últimos 20 años, superando los 4500 trasplantes de pulmón en el año 2017 (Figura 2). Además, también ha habido una variación en los diagnósticos de los pacientes trasplantados viendo como las EPID se han convertido en la indicación más común superando al EPOC, cuya patología había sido la más común en años previos (17) (Figura 3). La tendencia de estos datos a nivel mundial también se extrapola en España, donde las EPID están teniendo mayor papel en los trasplantes de pulmón tal y como reflejan las estadísticas anuales de la ONT.

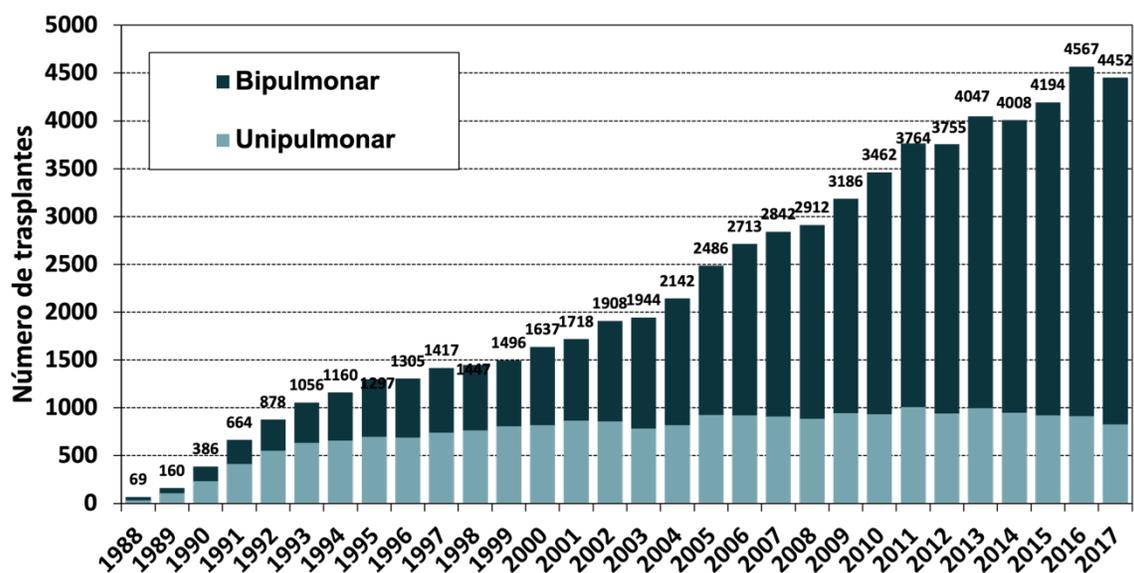


Figura 2. Trasplantes de pulmón en adultos por año y por tipo de procedimiento. Imagen adaptada del Registro Internacional de la ISHLT (17)

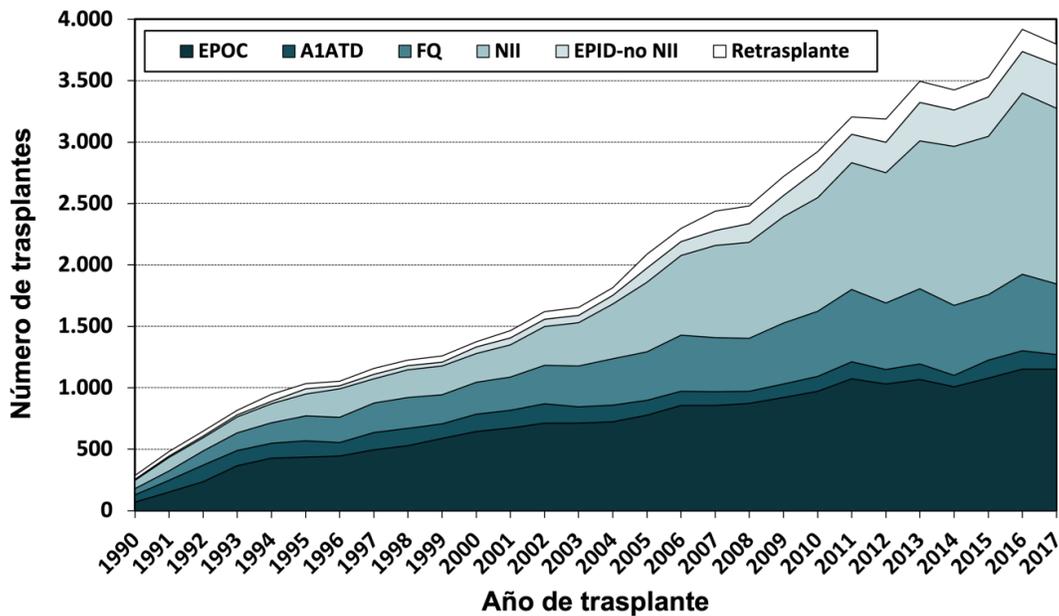


Figura 3. Trasplantes de pulmón en adultos por año y por diagnóstico. Imagen adaptada del Registro Internacional de la ISHLT (17)

En España a lo largo del 2022 se realizaron 415 trasplantes de pulmón, es decir, 8,7 trasplantes de pulmón por cada millón de habitantes. De todos ellos, un 85,5% fueron bipulmonares, un 14% unipulmonares (18) (Figura 4).

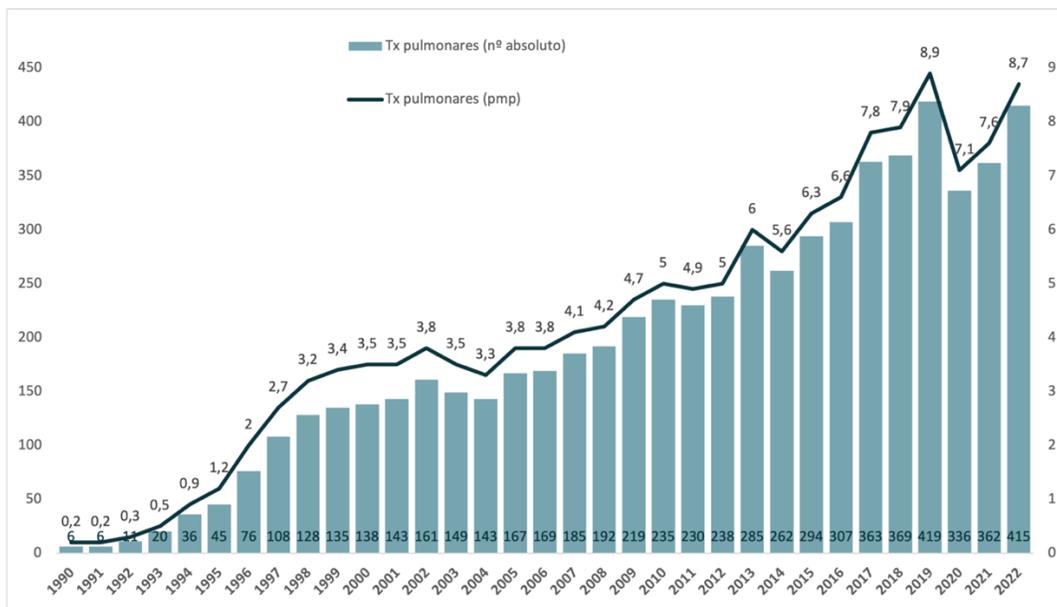


Figura 4. Procedimientos de trasplante pulmonar en España 1990-2022. Imagen obtenida del informe anual de actividad de donación y trasplante pulmonar 2022 de la ONT. (18)

En función de la patología, se distribuyeron de la siguiente forma: un 44,4% de pacientes tenían alguna EPID, un 40,2% tenían EPOC/Enfisema, un 3,4% Fibrosis quística + Bronquiectasias, un 2,9% hipertensión pulmonar, un 2% retrasplante y el 7,1% restante otras patologías (18) (Figura 5).

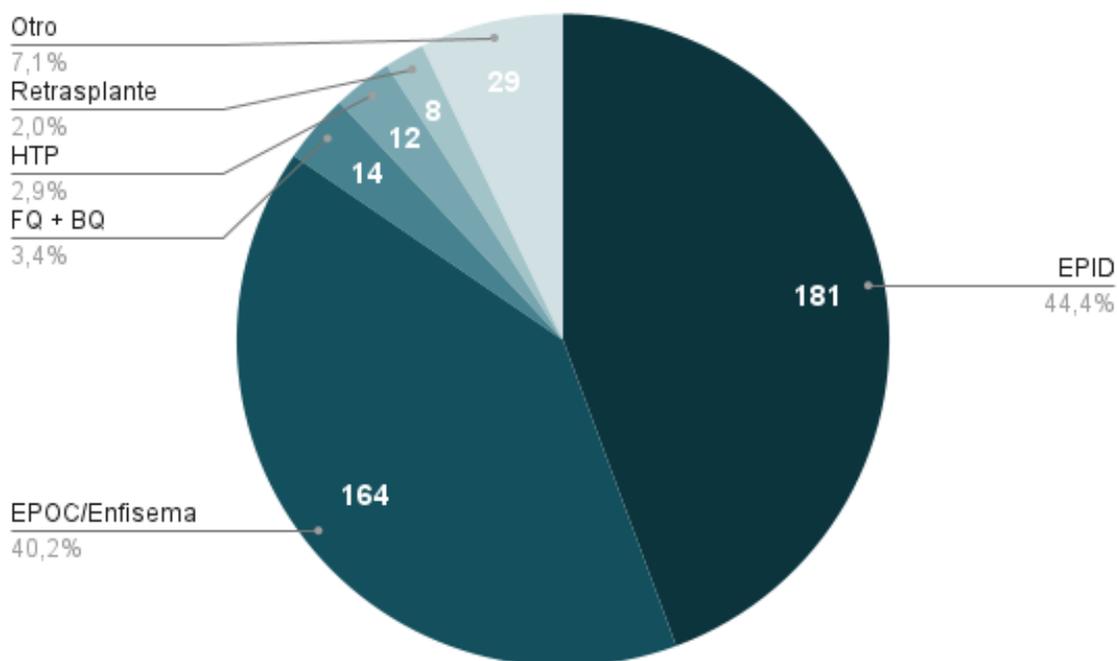


Figura 5. Diagnósticos de los pacientes adultos (≥ 18 años) trasplantados en España a lo largo del 2022. Imagen adaptada del informe anual de actividad de donación y trasplante pulmonar 2022 de la ONT. (18)

La lista de espera a nivel nacional a lo largo del 2022 incluyó un 42,7% de pacientes con EPOC/enfisema, un 40,3% con alguna EPID, un 5,1% con Fibrosis quística + Bronquiectasias, un 3% hipertensión pulmonar, un 2,1% retrasplante y el 7% restante otras indicaciones (18) (Figura 6).

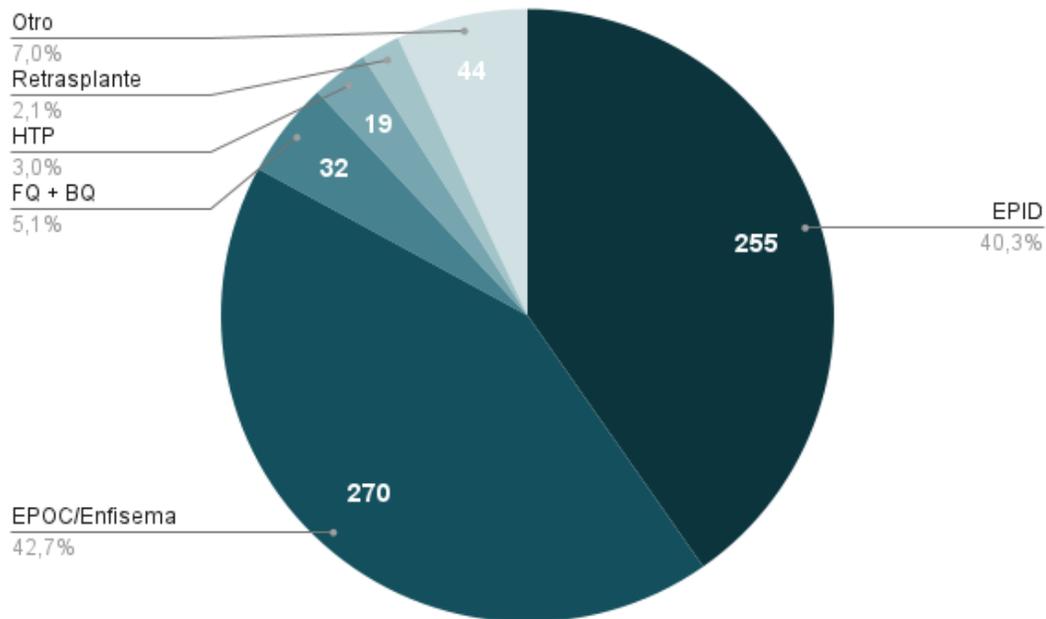


Figura 6. Diagnósticos de los pacientes adultos (≥ 18 años) en lista de espera en España a lo largo del 2022. Imagen adaptada del informe anual de actividad de donación y trasplante pulmonar 2022 de la ONT. (18)

Sin embargo, el 1,2% de la lista de espera falleció a lo largo del 2022 y el 4% fueron retirados de la lista de espera por empeoramiento clínico de su enfermedad y/o contraindicación para el trasplante. De todas las causas de exclusiones de la lista de espera (30 exclusiones), el 43% fueron por empeoramiento de la situación clínica y otro 43% fue por contraindicación médica (18).

Si analizamos los trasplantes pulmonares realizados en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV) de Santander vemos que la distribución es bastante similar a la estadística nacional, con la diferencia de que aún los pacientes con EPOC (48,1%) se trasplantan más que los EPID (44,4%) (19) (Figura 7).

De igual forma, la lista de espera en el HUMV sigue con la misma tendencia que sus trasplantes situándose aún en primer lugar los enfermos con EPOC (49,3%) y los EPID en segundo lugar (43,5%) (19) (Figura 8).

El 13% de los trasplantes de pulmón realizados en España a lo largo del 2022 se realizaron en el HUMV. La mediana de días de tiempo de espera para ser trasplantado en este hospital fue de 65 (29-122) días, mientras que la mediana global a nivel nacional fue de 102 (40-223) días (18) (Figura 9).

Trasplantes según patologías en el HUMV en 2022

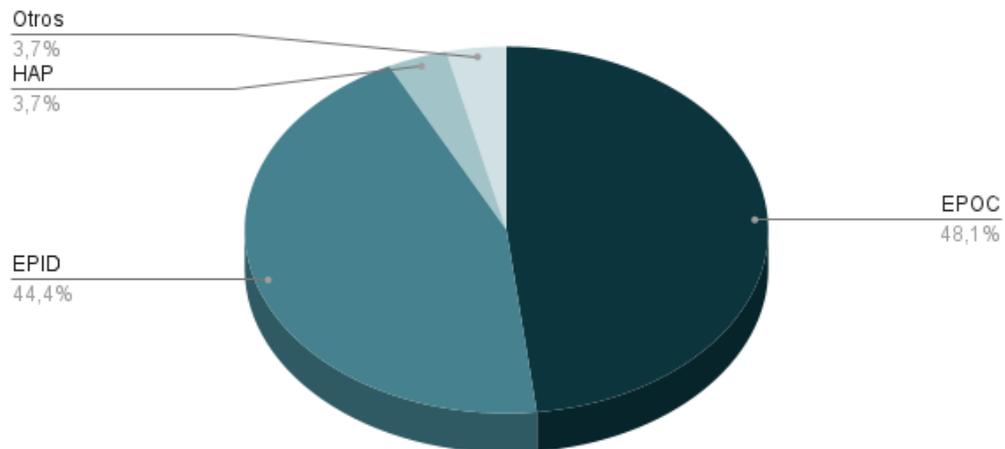


Figura 7. Diagnósticos de los pacientes trasplantados de pulmón en el HUMV a lo largo del 2022. Imagen adaptada del informe anual de indicadores de trasplante pulmonar de 2022 del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (19).

Patologías en lista de espera en el HUMV en 2022

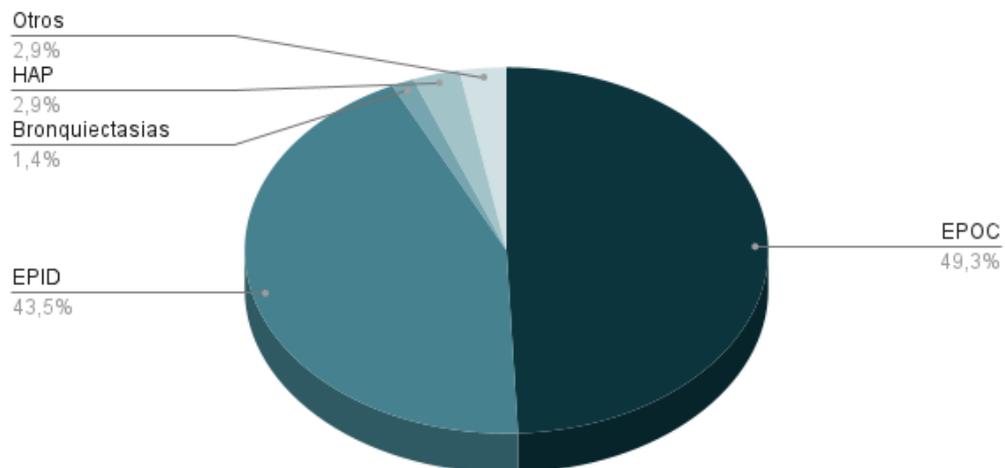


Figura 8. Diagnósticos de los pacientes en lista de espera para trasplante de pulmón en el HUMV a lo largo del 2022. Imagen adaptada del informe anual de indicadores de trasplante pulmonar de 2022 del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (19).

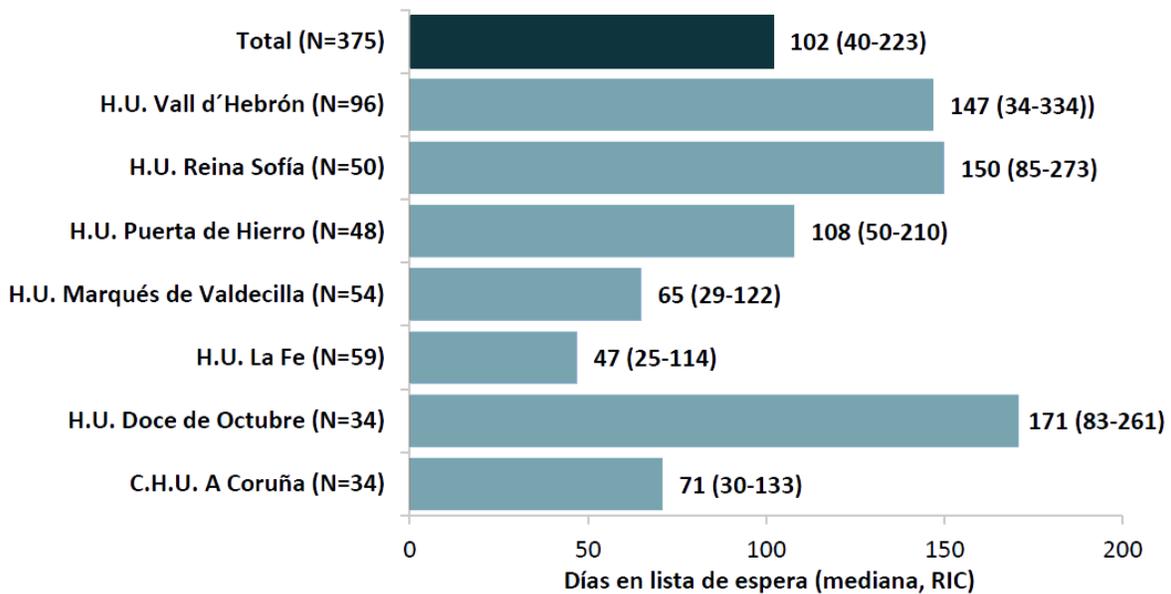


Figura 9. Días en lista de espera (mediana, rango intercuartílico) para pacientes trasplantados en electivo de pulmón por centro de trasplante. España 2022. Imagen adaptada del informe anual de actividad de donación y trasplante pulmonar 2022 de la ONT (18).

1.2.3. Indicaciones de trasplante de pulmón

Teniendo en cuenta la historia natural de la enfermedad de las EPID, así como los resultados a largo plazo, las pautas que actualmente han sido descritas por la ISHLT recomiendan que solo se consideren a candidatos con una probabilidad superior al 80% de supervivencia post-trasplante a los 5 años o con un alto riesgo de muerte (por encima del 50%) por enfermedad pulmonar dentro de los dos años siguientes si no se realiza un trasplante de pulmón (20).

Como ya se ha descrito, las EPID se componen de un gran grupo heterogéneo de enfermedades que conducen inexorablemente a la remodelación difusa y daño estructural del tejido pulmonar. Aunque las terapias médicas han mejorado el pronóstico de las EPID en los últimos años, sobre todo con la aparición de dos antifibróticos (nintedanib y pirfenidona) para la FPI, la progresión de la enfermedad es constante e inevitable. Es por eso por lo que el trasplante pulmonar es una opción de tratamiento viable (21).

La ISHLT actualizó su documento consenso para la selección de candidatos a trasplante de pulmón en 2021, actualizando algunos elementos incluidos dentro de las consideraciones generales que no estaban en la antigua versión del 2014 (Tabla 2). Muchos de estos cambios se debieron a la variabilidad en el manejo entre los centros de trasplante en torno a las antiguas “contraindicaciones relativas” que fueron modificadas en la actualización a una

lista de características con alto riesgo a la hora de realizar el trasplante. También se incluyó una lista de “factores de riesgo”, muchos de ellos comunes entre todo el espectro de las EPID (20).

Tabla 2. Recomendaciones específicas para trasplante pulmonar de pacientes EPID (20)

Documento de consenso para la selección de candidatos a trasplante de pulmón: Una actualización de la Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón (ISHLT).
Recomendaciones para candidatos específicos de EPID – Consideraciones generales
<p>Se debe considerar el trasplante de pulmón para adultos con enfermedad pulmonar crónica en etapa terminal que cumplan con todos los siguientes criterios generales:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Alto (>50%) riesgo de muerte por enfermedad pulmonar dentro de los 2 años si no se realiza un trasplante de pulmón. 2. Alta (>80%) probabilidad de supervivencia a los 5 años después del trasplante desde una perspectiva médica general, siempre que haya una función adecuada del injerto.
<p>Antes de determinar que un paciente no es candidato para un trasplante de pulmón, el hospital de referencia debe comunicarse directamente con al menos un programa de trasplante de pulmón con experiencia en las posibles contraindicaciones del candidato.</p>
<p>Se recomienda la referencia temprana para facilitar la educación sobre el trasplante para el paciente y los cuidadores, una evaluación inicial de las barreras para el trasplante y la determinación del momento para la evaluación completa con recomendaciones específicas para optimizar la candidatura.</p>
<p>La determinación de la candidatura requiere una evaluación detallada no solo para seleccionar a los candidatos apropiados, sino también para optimizar el estado de cada individuo para brindarles la mejor oportunidad de obtener un resultado exitoso.</p>
<p>La candidatura a trasplante individual en un centro en particular depende de la experiencia de ese centro para el manejo de pacientes que tienen factores de riesgo que presentan un riesgo alto o sustancialmente mayor.</p>
<p>La toma de decisiones con respecto al momento de la inclusión en la lista para el trasplante debe tener en cuenta los resultados de la evaluación completa, incluida la gravedad y la trayectoria de la enfermedad, el tiempo de espera estimado para los órganos del donante y el tiempo de supervivencia sin trasplante, y la preparación del candidato para el trasplante.</p>

Así como la decisión de incluirse en la lista se considera cuidadosamente, se debe realizar una reevaluación del intervalo para continuar con la inclusión para evaluar los riesgos y beneficios del trasplante al considerar cualquier cambio en el estado del candidato que pueda afectar los resultados perioperatorios o posteriores al trasplante previstos.

Al derivar para una evaluación de trasplante de pulmón, considere la derivación simultánea a cuidados paliativos para brindar apoyo a la decisión y selección de tratamiento que sea consistente con los objetivos de atención a lo largo de la evaluación del trasplante, la lista, la cirugía y el postrasplante.

1.3. LA IMPORTANCIA DE LA DERIVACIÓN DE LAS EPID A CONSULTA DE TRASPLANTE

La decisión de trasplantar o no a un paciente con EPID está basado en los criterios previamente descritos. Sin embargo, es fundamental determinar correctamente el momento de derivación del paciente, así como su inclusión en lista de espera.

La evaluación de las EPID debe realizarse en un centro con experiencia y requiere un enfoque integral dirigido a (22):

- Ralentizar la progresión de la enfermedad.
- Mitigar los riesgos para mejorar la probabilidad de éxito del trasplante pulmonar.
- Optimizar al paciente para presentar en sesión multidisciplinar de trasplante.

La derivación para trasplante de pulmón es un proceso complejo y, cuando sea posible, debe comenzar antes de que la necesidad de trasplante sea urgente. Idealmente, los pacientes deben ser referidos antes de que cumplan con los criterios de la lista de espera activa para brindar la oportunidad de introducir el concepto de trasplante de pulmón, sus requisitos y los resultados esperados. La remisión temprana puede dar tiempo a los candidatos para abordar las barreras modificables para el trasplante, como la obesidad, la desnutrición, las comorbilidades médicas o el apoyo social inadecuado. Se deben revisar los registros de vacunación y los pacientes deben recibir las vacunas lo antes posible (20).

De hecho, la derivación en el momento del diagnóstico de los pacientes con EPID a los centros de referencia de trasplante pulmonar está recogida en el documento de consenso de selección de candidatos a trasplante de pulmón de la ISHLT (20). El resto de las indicaciones de derivación se encuentran descritos en la Tabla 3.

Tabla 3. Recomendaciones específicas para la derivación a consulta de trasplante pulmonar en pacientes EPID (20)

Documento de consenso para la selección de candidatos a trasplante de pulmón: Una actualización de la Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón (ISHLT).	
Momento de la derivación	
<ul style="list-style-type: none"> • La derivación debe realizarse en el momento del diagnóstico, incluso si se está iniciando el tratamiento del paciente, en el caso de una NIU histopatológica o evidencia radiográfica de un patrón de NIU probable o definitivo. • Cualquier forma de fibrosis pulmonar con FVC < 80% predicho o DLCO < 40% predicho. • Cualquier forma de fibrosis pulmonar con uno de los siguientes síntomas en los últimos 2 años: <ul style="list-style-type: none"> ○ Disminución relativa de la FVC 10%. ○ Disminución relativa de la DLCO 15%. ○ Disminución relativa de la FVC 5% en combinación con empeoramiento de los síntomas respiratorios o progresión radiográfica. • Necesidad de oxígeno suplementario en reposo o al realizar esfuerzos. • Para las EPID inflamatorias, progresión de la enfermedad (ya sea en las imágenes o en la función pulmonar) a pesar del tratamiento. • Para los pacientes con enfermedad del tejido conectivo o fibrosis pulmonar familiar, se recomienda una derivación precoz, ya que las manifestaciones extrapulmonares pueden requerir una consideración especial. 	
Tiempo de inclusión en la lista	
<ul style="list-style-type: none"> • Cualquier forma de fibrosis pulmonar con uno de los siguientes síntomas en los últimos 6 meses a pesar de un tratamiento adecuado: <ul style="list-style-type: none"> ○ Disminución absoluta de la FVC > 10%. ○ Disminución absoluta de la DLCO > 10%. ○ Disminución absoluta de la FVC > 5% con progresión radiográfica. • Desaturación a < 88% en la prueba de la marcha de 6 minutos o disminución de > 50 metros en la distancia de la prueba de la marcha de 6 minutos en los últimos 6 meses. • Hipertensión pulmonar en cateterismo cardiaco derecho o ecocardiografía bidimensional (en ausencia de disfunción diastólica) • Hospitalización por deterioro respiratorio, neumotórax o exacerbación aguda. 	
<p>Para pacientes con enfisema concomitante, la FVC puede ser un parámetro menos fiable.</p>	

La progresión rápida en las EPID es una preocupación importante debido a que estas enfermedades pueden empeorar rápidamente, lo que puede tener un impacto significativo en la salud y la calidad de vida del paciente. Además, la espera y el retraso para ser evaluados puede provocar que la enfermedad avance más allá del punto en el que puedan beneficiarse del trasplante.

2. OBJETIVOS

El objetivo de este estudio fue determinar si el tiempo desde el diagnóstico de la EPID hasta la derivación al centro trasplantador tiene influencia en la probabilidad de ser incluido en lista de espera de trasplante pulmonar.

3. MATERIAL Y METODOLOGÍA

3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se llevó a cabo un estudio de cohortes retrospectivo en el que se incluyeron todos los pacientes evaluados como candidatos a trasplante pulmonar por EPID en el HUMV de Santander entre el 01/01/2017 y el 31/12/2022.

La variable principal de estudio fue la probabilidad de ser incluido en lista de espera para trasplante pulmonar según el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la derivación al centro trasplantador. Como grupo control se utilizó la EPOC que, aunque tiene características fisiopatológicas y evolución clínica diferente, con criterios propios de derivación al centro trasplantador, son el otro grupo más frecuente de indicación de trasplante pulmonar.

Los datos de los pacientes y los resultados de todas las pruebas complementarias fueron obtenidos tanto de la base de datos de la Unidad de Trasplante del HUMV, así como de la Estación Clínica Altamira y el Visor Electrónico de Historias Clínicas.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación (CEIm) de Cantabria con el código de estudio 2022.202 (Anexo I).

3.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se empleó el software IBM SPSS Statistics 26 para realizar el análisis estadístico. En el caso de las variables continuas, se presentaron los valores medios +/- su desviaciones estándar para aquellas que tenían distribución normal, mientras que para las que no seguían esta distribución normal se mostraron las medianas y los rangos intercuartílicos (P25-P75). En cuanto a las variables categóricas, se expusieron las frecuencias y porcentajes correspondientes.

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

Se llevó un análisis de regresión logística binaria para determinar qué factores estuvieron relacionados con la inclusión en lista de espera de trasplante pulmonar, y fue expresado en Odds Ratio (OR) y su intervalo de confianza del 95%. Las variables incluidas en el análisis univariante de regresión se basaron en lo descrito en la bibliografía y en el sentido común. Las variables con $p < 0,05$ del análisis univariante fueron incluidas en el análisis multivariante mediante el método “pasos hacia atrás”.

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

3.3. VARIABLES RECOGIDAS:

Las variables incluidas en el estudio son:

- Sexo: hombre / mujer
- Fecha de nacimiento
- Fecha de diagnóstico de la EPID o EPOC
- Para las EPID:
 - Forma de diagnóstico:
 - Clínico-radiológico
 - Histología:
 - Biopsia transbronquial
 - Criobiopsia
 - Biopsia quirúrgica
 - Tipo de EPID:
 - Fibrosis pulmonar idiopática
 - Neumonitis por hipersensibilidad
 - Enfermedades reumatológicas
 - Otras EPID
 - Tratamientos recibidos
- Fecha de solicitud de valoración en centro trasplantador
- Fecha primera consulta en el centro trasplantador
- Situación en la primera valoración en consulta
 - Tabaquismo: activo / nunca fumador / exfumador
 - Consumo acumulado de tabaco
 - Clase funcional (usando la escala modificada de la Medical Research Council)
 - Peso, talla e IMC (Índice de Masa Corporal)
 - Factores de riesgo cardiovascular: HTA, diabetes mellitus, dislipemia

- Programa de rehabilitación antes de la derivación
- Pruebas de función respiratoria: FVC, FEV₁, Cociente (FEV₁/FVC), DLCO, capacidad pulmonar total, volumen residual, test de marcha de 6 minutos, PaO₂, PaCO₂, bicarbonato.
- Índice BODE para los pacientes con EPOC (índice de masa corporal, grado de obstrucción bronquial medido por FEV₁, grado de disnea y distancia recorrida en el test de marcha de 6 minutos).
- Índice GAP para los pacientes con EPID (que incluye el sexo, la edad y las pruebas de función respiratoria como FVC y DLCO).
- Fecha del último seguimiento
- Situación del seguimiento:
 - Inclusión en lista de espera para trasplante pulmonar y la fecha de la inclusión
 - Discontinuación del seguimiento
 - Por decisión del paciente
 - Por decisión en comité multidisciplinar
 - Por presentar claras contraindicaciones absolutas
 - Por estabilidad clínica
 - Fallecimiento en el seguimiento
 - Continúan en seguimiento
- Cateterismo cardíaco en caso de haberse realizado:
 - Presión de arteria pulmonar media
 - Hipertensión pulmonar: Sí / No (definido por una presión de arteria pulmonar media mayor de 20 mmHg)
- Fecha de trasplante en caso de llevarse a cabo
- Estado: vivo / fallecido

4. RESULTADOS

4.1. PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO

El estudio incluyó a 843 pacientes candidatos a trasplante pulmonar, de los cuales se retiraron 144 por no presentar las patologías a estudio (EPID y EPOC). De los 699 pacientes restantes con EPID y EPOC fueron retirados 23 pacientes que no acudieron a la primera consulta de trasplante pulmonar quedando finalmente 676 pacientes que sí que acuden. Fueron retirados 13 pacientes por no disponer de información completa para poder estudiar la variable principal. Por lo tanto, el estudio quedó con 663 pacientes con EPOC y EPID valorados como candidatos a trasplante en el HUMV (Figura 10).

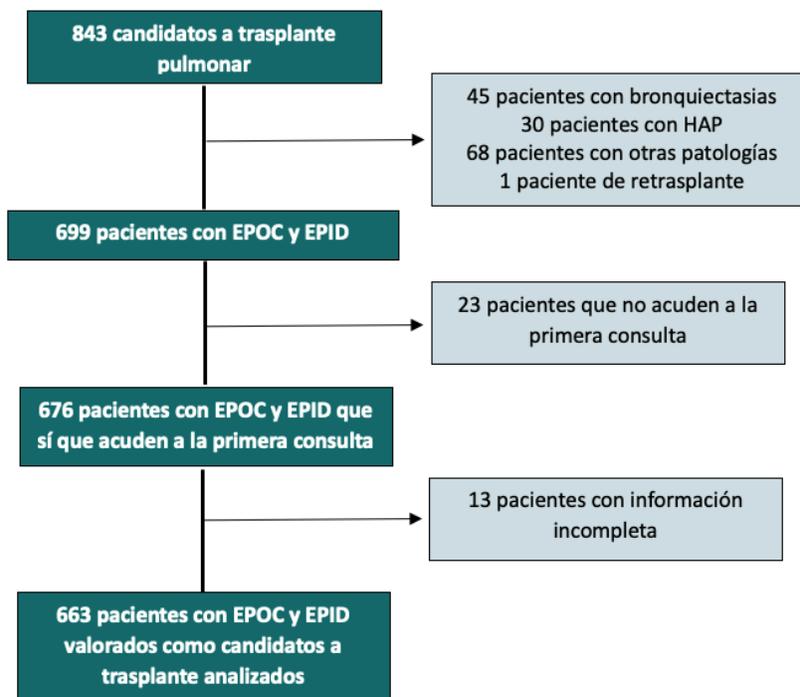


Figura 10. Diagrama de flujo que muestra la selección de pacientes del estudio

4.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

El conjunto final de pacientes tiene un predominio masculino de un 65,3% del total (433 pacientes) frente a un 34,7% de mujeres (230 pacientes). La mediana de la edad a la cual estos pacientes son recibidos en la consulta de trasplante pulmonar es de 61,1 (56,4 – 63,9) años.

En cuanto a las patologías que presentan, el 48,3% de los pacientes estudiados tienen EPOC y el 51,7%, tienen algún tipo de EPID (Tabla 4). Si se analizan los diferentes tipos de enfermedades se observan que en el EPOC predomina el EPOC convencional con un 95,6% de los pacientes con EPOC frente a un 4,4% que presentan un déficit de α 1-antitripsina. Al analizar las patologías dentro del espectro de las EPID se observa que la mayoría de los pacientes estudiados presentan FPI (53,6%), seguida de fibrosis pulmonar de otra causa (20,1%), neumonitis por hipersensibilidad (11,1%), enfermedades reumatológicas (11,4%), síndrome de Hermansky-Pudlak (0,6%) y NINE idiopática (3,2%). En la Tabla 5 se indica el tipo de diagnóstico realizado a los pacientes incluidos a estudio.

Tabla 4. Distribución de los pacientes incluidos en el estudio clasificados por patologías

EPOC			EPID		
Tipo	N	%	Tipo	N	%
EPOC Convencional	306	95,6	FPI	184	53,6
Déficit de α 1-antitripsina	14	4,4	Fibrosis pulmonar de otra causa	69	20,1
			Neumonitis por hipersensibilidad	38	11,1
			Síndrome de Hermansky-Pudlak	2	0,6
			Enfermedades reumatológicas	39	11,4
			NINE idiopática	11	3,2

Tabla 5. Tipo de diagnóstico realizado a los pacientes EPID incluidos en el estudio

DIAGNÓSTICO EPID	
Clínico-radiológico	172 (50,1%)
Histología	171 (49,9%)
Biopsia quirúrgica	21,2%
Criobiopsia	33,5%
Biopsia transbronquial	45,3%

La mediana en que todos los pacientes a estudio fueron derivados a la consulta de trasplante de pulmón desde su diagnóstico fue de 18,89 (50,2 – 101,7) meses. Si se estratifica el tiempo desde el diagnóstico se observa que el 8,4% de los pacientes fue enviado a la consulta de trasplante en <6 meses, el 19,9% entre los 6 y los 24 meses y el 71,6% en un tiempo superior a los 24 meses.

Los pacientes seleccionados presentan un IMC cuya mediana se encuentra en los 26,1 (23,4 – 29,3) kg/m² (sobrepeso).

Se observa que un 27% de los pacientes tienen HTA, el 12,5% diabetes y el 41,6% dislipemia. En cuanto al consumo de tabaco, el 88,2% son exfumadores, el 10,3% nunca han fumado y un 1,5% son fumadores activos. La mediana de consumo acumulado entre los pacientes es de 40 (25 – 28) paquetes-año.

El 52,3% de los pacientes estudiados habían realizado algún tipo de programa de rehabilitación previo a la primera consulta de trasplante de pulmón.

Del total de pacientes en estudio, 261 (39,4%) se habían sometido a un cateterismo cardiaco y un 69,8% tenían hipertensión pulmonar.

En cuanto a la clase funcional analizada mediante la escala MMRC que los pacientes tuvieron en la primera consulta como candidatos a trasplante de pulmón, el 3,3% obtuvieron 0 puntos, el 9% 1 punto, el 30,8% 2 puntos, el 40% 3 puntos y el 16,9% restante 4 puntos (Tabla 6).

Tabla 6. Clasificación de pacientes a estudio en función de su puntuación en la escala MMRC

ESCALA MMRC		
Puntuación	N	%
0 puntos	22	3,3
1 puntos	60	9
2 puntos	204	30,8
3 puntos	265	40
4 puntos	112	16,9

El 52,2% de los pacientes EPID se encontraban en tratamiento con antifibróticos, de los cuales 103 tenían pautado nintedanib, 79 pacientes pirfenidona y 3 pacientes estaban en tratamiento con ambos antifibróticos. Además, el 41,9% de los pacientes EPID estaban en tratamiento con corticoides, un 11,1% con micofenolato de mofetilo (MMF), un 4,2% con azatioprina y un 8,3% con otros inmunosupresores.

Los pacientes EPID fueron valorados con la escala GAP con independencia del tipo de EPID que tuvieran. La mediana de los pacientes EPID fue de 4 (3 – 5) puntos. Si estos pacientes se estratifican por estadios, el 86,6% de los pacientes se encontraban en un estadio I (0-3 puntos), el 45,3% en un estadio II (4-5 puntos) y el 16,1% restante en un estadio III (6-8 puntos).

En el caso de los pacientes con EPOC se utilizó la escala BODE cuya mediana se encontró en los 6 (4 – 7) puntos. Si se estratifica la escala por gravedad, el 5% se clasifican como leve (0-2 puntos), el 25,1% como moderado, el 33,2% como grave y el restante 36,7% como muy grave.

De los 663 pacientes incluidos en el estudio, 181 fueron incluidos en lista de espera de trasplante pulmonar, lo que supone un 27,3% del total, de los cuales 79 (43,6%) fueron pacientes con EPOC y 102 (56,4%) pacientes con EPID.

Del total de pacientes incluidos en lista de espera, la mediana de tiempo desde la primera valoración hasta la inclusión en lista de espera fue de 10,8 (5,1 – 22,5) meses.

Se realizaron 153 trasplantes, lo que supone un 23,1% de los pacientes estudiados, con un tiempo promedio de 65,5 (27 – 159,9) días desde la inclusión en lista de espera hasta el trasplante. Además, la mediana de tiempo desde la primera consulta hasta el trasplante fue de 13,7 (7,8 – 28,7) meses.

De los 482 pacientes que no fueron incluidos en lista de trasplante pulmonar, el 44,2% continúan en seguimiento en la consulta de trasplante mientras que el 55,8% han discontinuado su seguimiento. Las causas por las cuales se discontinuó el seguimiento se describen en la Tabla 7.

Tabla 7. Estado de los pacientes no incluidos en lista de espera de trasplante pulmonar

PACIENTES NO INCLUIDOS EN LISTA DE ESPERA (N = 482)		
Seguimiento	N	%
Continúan seguimiento	213	44,2
Discontinúan seguimiento	269	55,8
Decisión en sesión multidisciplinar	144	53,5
Decisión del paciente	48	17,8
Tabaquismo activo	7	2,6
Contraindicaciones absolutas sin sesión	27	10
Fallecimiento	26	9,7
Estabilidad de la enfermedad	17	6,3

4.3. PROBABILIDAD DE INCLUSIÓN EN LISTA DE ESPERA

La probabilidad global de inclusión en lista de espera para trasplante de pulmón es mayor en pacientes con EPID en comparación con pacientes con EPOC (29,7% vs 24,7%) ($p = 0,085$).

La probabilidad de inclusión en lista de espera de los pacientes con EPID según el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la derivación al centro trasplantador evidencia que aquellos que fueron remitidos en < 6 meses tienen un 48% de probabilidades de ser incluidos (no de ser trasplantados), mientras que los que fueron remitidos entre 6-24 meses tienen una probabilidad de 26,7%, y aquellos con > de 24 meses una probabilidad de 26,3% ($p = 0,007$) (Figura 11).

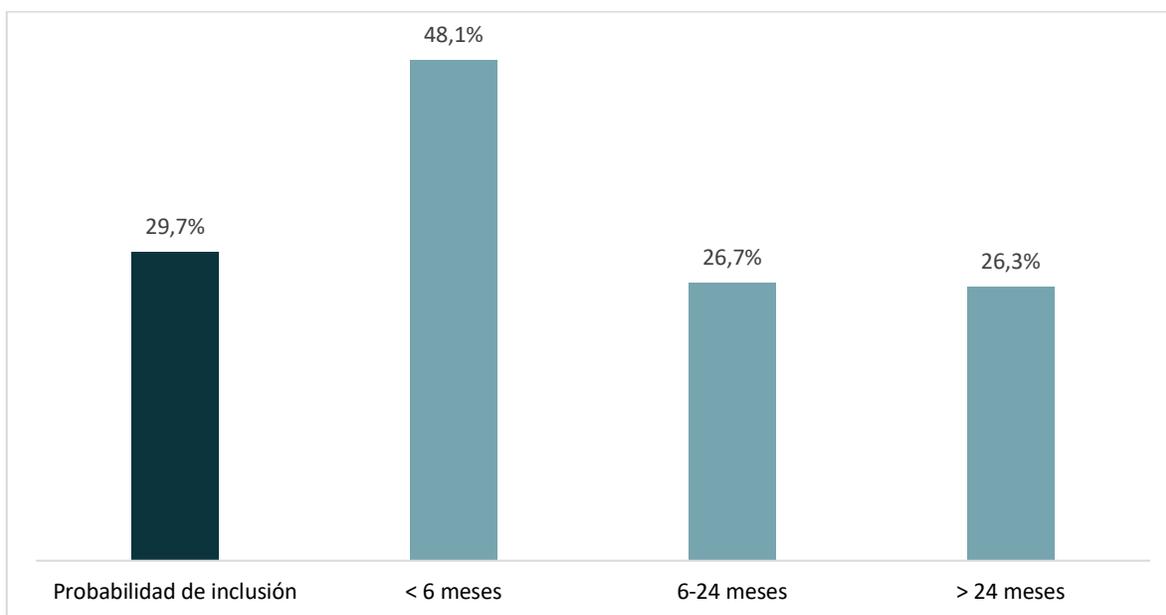


Figura 11. Probabilidad de inclusión en lista de espera de trasplante pulmonar en pacientes EPID según el tiempo desde el diagnóstico hasta la derivación ($p = 0,007$).

En función del tiempo de diagnóstico hasta la derivación, únicamente en los pacientes con FPI, se observa que aquellos derivados en < 6 meses tienen una probabilidad de trasplante del 40,6%, entre 6 y 24 meses un 20,3% y aquellos que son remitidos con más de 24 meses de diferencia 21,6% ($p = 0,063$).

Los pacientes EPOC que fueron remitidos a la consulta en < 6 meses desde su diagnóstico tuvieron un 0% de posibilidades de inclusión en lista de espera, aquellos que fueron enviados entre 6 y 24 meses tuvieron un 29,6% de probabilidades y los que se enviaron con más de 24 meses de diferencia entre diagnóstico y derivación tuvieron un 24,6% de probabilidades ($p = 0,434$) (Figura 12).

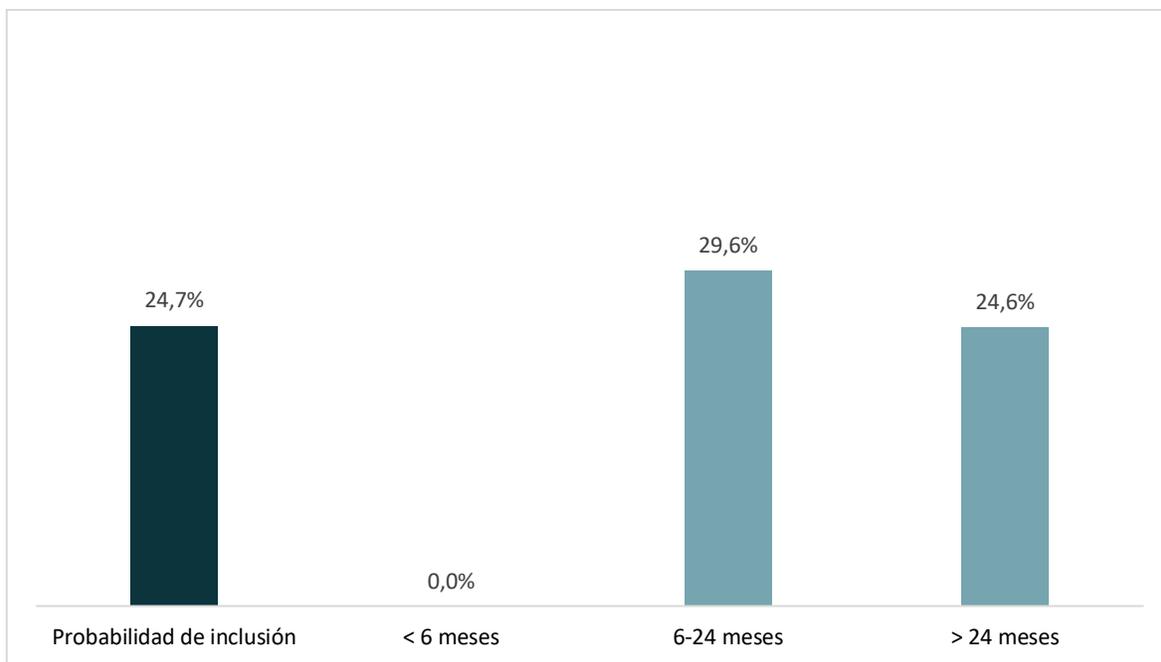


Figura 12. Probabilidad de inclusión en lista de espera de trasplante pulmonar en pacientes con EPOC según el tiempo desde el diagnóstico hasta la derivación ($p = 0,434$).

4.4. FACTORES RELACIONADOS CON LA INCLUSIÓN EN LISTA DE ESPERA

En la Tabla 8 se describen las características de los pacientes con EPID estratificados por estar incluidos o no en la lista de trasplante pulmonar, encontrándose diferencias en la edad (60,3 años vs 61,9 años, $p = 0,001$), el sexo ($p = 0,010$), el grupo de patología ($p = 0,05$), la puntuación en la escala GAP ($p < 0,001$) así como en los diferentes estadios clasificados por la escala GAP ($p = 0,001$), la forma de diagnosticar las EPID ($p = 0,011$), los pacientes que habían realizado rehabilitación previa a la consulta (77,5% vs 28,6%, $p < 0,001$), la FVC (%) ($p < 0,001$), la DLCO (%) ($p < 0,001$) y la PaO₂ en la gasometría arterial ($p < 0,001$).

Los pacientes incluidos en la lista de espera tenían una proporción significativamente mayor de hipertensión (23,9% vs 13,7%, $p = 0,002$) y diabetes (16% vs 7,8%, $p = 0,004$).

Al analizar el tiempo desde el diagnóstico hasta la derivación de los pacientes estratificando en las tres franjas temporales se obtienen las siguientes probabilidades de ser incluidos en lista de espera: <6 meses (24,5% vs 11,2%), 6-24 meses (27,5% vs 32%) y >24 meses (48% vs 56,8%) ($p = 0,007$).

Tabla 8. Características de los pacientes con EPID incluidos en el estudio

EPID	Todos	Inclusión en lista	No inclusión	p
N	343	102	241	-
Edad (años)	61,4 (56,1 – 64,5)	60,3 (54,7 – 62,6)	61,9 (56,4 – 64,9)	0,001
Sexo				0,010
- Hombre	256 (74,6%)	67 (65,7%)	189 (78,4%)	
- Mujer	87 (25,4%)	35 (34,3%)	52 (21,6%)	
Grupo Patología				0,050
- FPI	184 (53,6%)	45 (44,1%)	139 (57,7%)	
- N. Hipersensibilidad	38 (11,1%)	17 (16,7%)	21 (8,7%)	
- FP otra causa	82 (23,9%)	29 (28,4%)	53 (22%)	
- Enf. Reumatológicas	39 (11,4%)	11 (10,8%)	28 (11,6%)	
GAP	4 (3 – 5)	4 (4 – 5)	4 (3 – 5)	< 0,001
GAP				0,001
- Estadio I	132 (38,6%)	24 (23,5%)	108 (45%)	
- Estadio II	155 (45,3%)	58 (56,9%)	97 (40,4%)	
- Estadio III	55 (16,1%)	20 (19,6%)	35 (14,6%)	
Tiempo desde diagnóstico hasta derivación (meses)	29,4 (10,9 – 61,1)	23,7 (6,9 – 58,9)	30,5 (12,5 – 67,1)	0,199
Tiempo desde diagnóstico hasta derivación				0,007
- < 6 meses	52 (15,2%)	25 (24,5%)	27 (11,2%)	
- 6 – 24 meses	105 (30,6%)	28 (27,5%)	77 (32%)	
- > 24 meses	186 (54,2%)	49 (48%)	137 (56,8%)	
Forma de diagnóstico				0,011
- Clínico-Radiológico	172 (50,1%)	41 (40,2%)	131 (54,4%)	
- Histología	171 (49,9%)	61 (59,8%)	110 (45,6%)	
Tipo Histología				0,068
- Transbronquial	36 (21,2%)	8 (13,1%)	28 (25,7%)	
- Criobiopsia	57 (33,5%)	19 (31,1%)	38 (34,9%)	
- Quirúrgica	77 (45,3%)	34 (55,7%)	43 (39,4%)	
Clase funcional				0,090
- 0	22 (6,4%)	3 (2,9%)	19 (7,9%)	
- 1	53 (15,5%)	11 (10,8%)	42 (17,4%)	
- 2	118 (34,4%)	35 (34,3%)	83 (34,4%)	
- 3	100 (29,2%)	38 (37,3%)	62 (25,7%)	
- 4	50 (14,6%)	15 (14,7%)	35 (14,5%)	
IMC (kg/m²)	27,1 (23,3 – 30,0)	27,3 (24,5 – 29,3)	26,9 (24,3 – 30,7)	0,693
HTA	82 (23,9%)	14 (13,7%)	68 (28,2%)	0,002
Diabetes	55 (16%)	8 (7,8%)	47 (19,5%)	0,004

Dislipemia	158 (46,1%)	53 (52,0%)	105 (43,6%)	0,096
Tabaquismo				
- Nunca fumador	64 (18,7%)	22 (21,6%)	42 (17,4%)	0,449
- Activo	2 (0,6%)	0 (0%)	2 (0,8%)	
- Exfumador	277 (80,8%)	80 (78,4%)	197 (81,7%)	
Consumo acumulado	30 (17 – 40)	30 (20 – 44,25)	29 (15 – 40)	0,632
Rehabilitación	148 (43,1%)	79 (77,5%)	69 (28,6%)	< 0,001
Antifibrótico	179 (52,2%)	50 (49%)	129 (53,5%)	0,259
- Pirfenidona	79 (23%)	25 (24,5%)	54 (22,4%)	0,092
- Nintedanib	103 (30%)	25 (24,5%)	78 (32,4%)	0,385
FVC (%)	67,0 (52,0 – 81,1)	58,3 (47,5 – 71)	71,4 (55 – 89)	< 0,001
DLCO (%)	34 (26 – 46)	27 (20,9 – 34,2)	38,8 (28,55 – 50,9)	< 0,001
TM6M (metros)	479,5 (378 – 540)	469 (377,2 – 525)	484 (377,5 – 545)	0,200
PaO₂	72 (61 – 83)	66 (59 – 72,1)	76 (63,3 – 86,9)	< 0,001
PaCO₂	38 (35 – 41)	38 (35 – 41)	38 (34,7 – 40,8)	0,706

4.5. SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES A ESTUDIO

La supervivencia global de los pacientes con EPID con o sin trasplante pulmonar teniendo en cuenta el punto de partida como la primera consulta en el centro de trasplante es de mediana 54,4 (50,7 – 58,1) meses. En los pacientes EPID trasplantados la supervivencia son 67,7 (62,9 – 72,5) meses y en los no trasplantados 46,4 (42,1 – 50,6) meses ($p < 0,001$) (Figura 13).

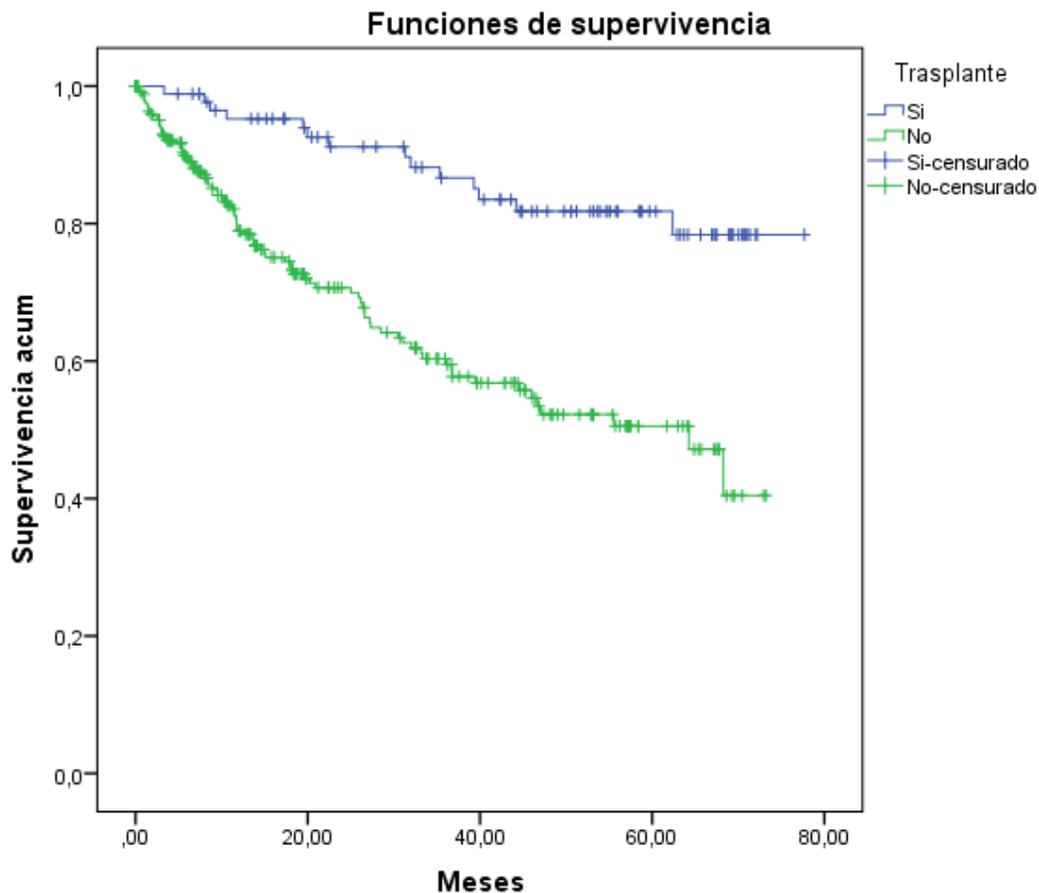


Figura 13. Gráfico de Kaplan-Meier de la supervivencia de los pacientes con EPID con o sin trasplante poniendo como punto de partida el momento de la primera consulta ($p < 0,001$)

En el caso de los pacientes con EPOC, la mediana de supervivencia con o sin trasplante teniendo en cuenta como punto de partida la primera consulta es de 60,5 (57,7 – 63,3) meses (Figura 14). Si estratificamos los pacientes en función de si son trasplantados o no la supervivencia es de 65 (60,2 – 69,8) meses en el caso de los pacientes EPOC trasplantados y 58,8 (55,5 – 62,1) meses ($p = 0,094$) en los no trasplantados.

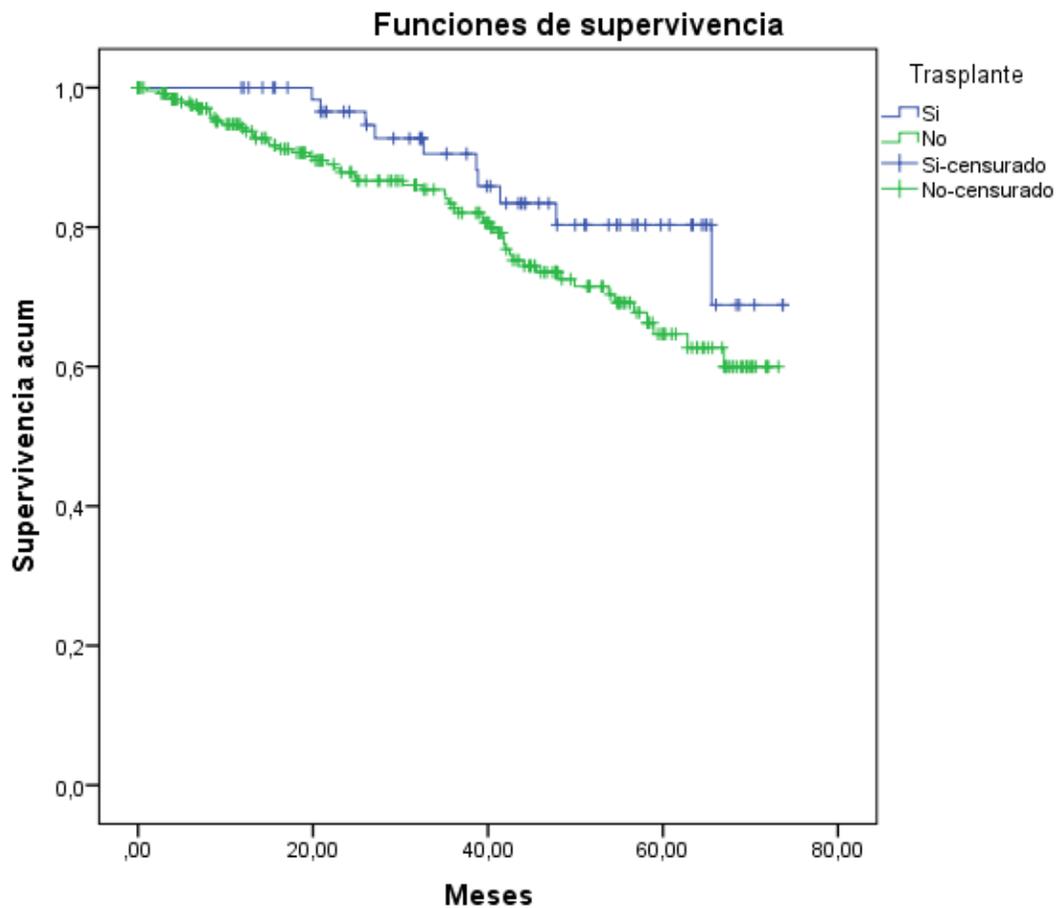


Figura 14. Gráfico de Kaplan-Meier de la supervivencia de los pacientes con EPOC con o sin trasplante poniendo como punto de partida el momento de la primera consulta ($p = 0,094$)

Para analizar la supervivencia de todos los pacientes EPID según la escala GAP (Figura 15) se toma como punto de partida la primera consulta en el centro trasplantador hasta tres posibles eventos: fallecimiento, realización de trasplante o último seguimiento en aquellos que continúan en evaluación pretrasplante. En la Tabla 9 se recogen las medianas de supervivencia estratificadas por estadios GAP ($p < 0,001$).

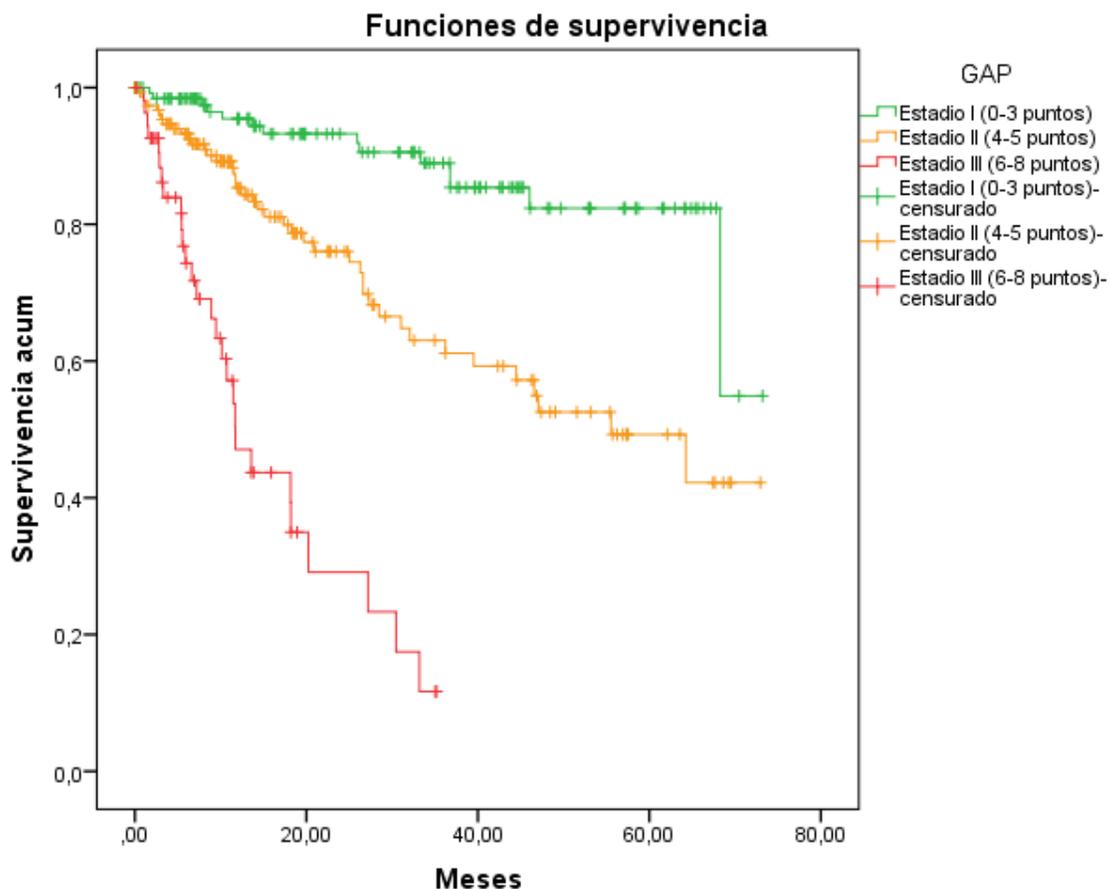


Figura 15. Gráfico de Kaplan-Meier de la supervivencia de los pacientes con EPID según GAP contando en meses desde la primera consulta hasta el fallecimiento, realización de trasplante o último seguimiento ($p < 0,001$)

Tabla 9. Supervivencia de los pacientes con EPID según GAP contando en meses desde la primera consulta hasta el fallecimiento, realización de trasplante o último seguimiento ($p < 0,001$)

	N	1 año	2 años	3 años	Estimación (meses)	p
Estadio I (0-3 puntos)	133	95,4%	93,2%	88,9%	63,5 (58,8 – 61,1)	< 0,001
Estadio II (4-5 puntos)	155	85,3%	76,0%	63,0%	47,8 (42,1 – 53,6)	
Estadio III (6-8 puntos)	55	47,1%	29,1%	11,7%	16,2 (12,3 – 20,1)	

4.6. TIEMPO DESDE EL DIAGNÓSTICO HASTA LA DERIVACIÓN

Por otro lado, se analizó el tiempo desde el diagnóstico de los pacientes con EPID hasta la derivación a la consulta de trasplante del centro de referencia estratificando los resultados según la escala GAP. Se obtuvo que la mediana de tiempo de derivación fue de 23,27 (9,5 – 51,8) meses para los pacientes en estadio I (0-3 puntos), 28,9 (10,1 – 60,6) meses para los pacientes en estadio II y 37,3 (17,0 – 79,9) meses para el estadio III ($p = 0,067$) (Figura 16).

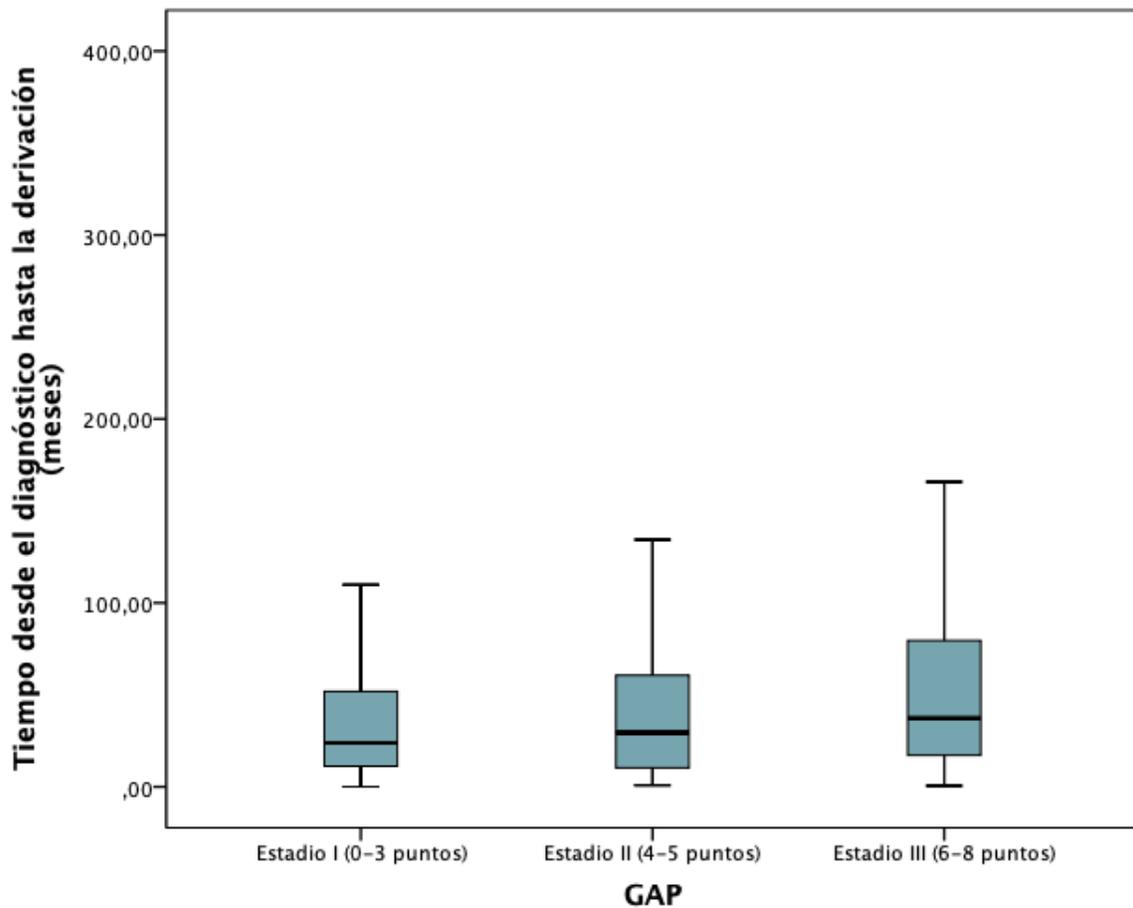


Figura 16. Gráfico de cajas con el tiempo desde el diagnóstico a la derivación según el GAP ($p < 0,067$)

El estadio de los pacientes EPID con la escala GAP en el momento de la primera consulta y en el momento de inclusión en lista de espera para trasplante pulmonar se muestra en la Tabla 10 y Figura 17. En el diagrama Sankey (Figura 18) se observan las variaciones de estadio GAP entre los pacientes a estudio en el momento de primera consulta y la inclusión en lista de espera de trasplante.

Tabla 10. Escala GAP en pacientes EPID en el momento de 1ª consulta vs Inclusión en lista de espera para trasplante pulmonar

ESCALA GAP		
	1ª consulta	Inclusión en lista
Estadio I (0-3 puntos)	38,6%	9,8%
Estadio II (4-5 puntos)	45,3%	58,8%
Estadio III (6-8 puntos)	16,1%	31,4%

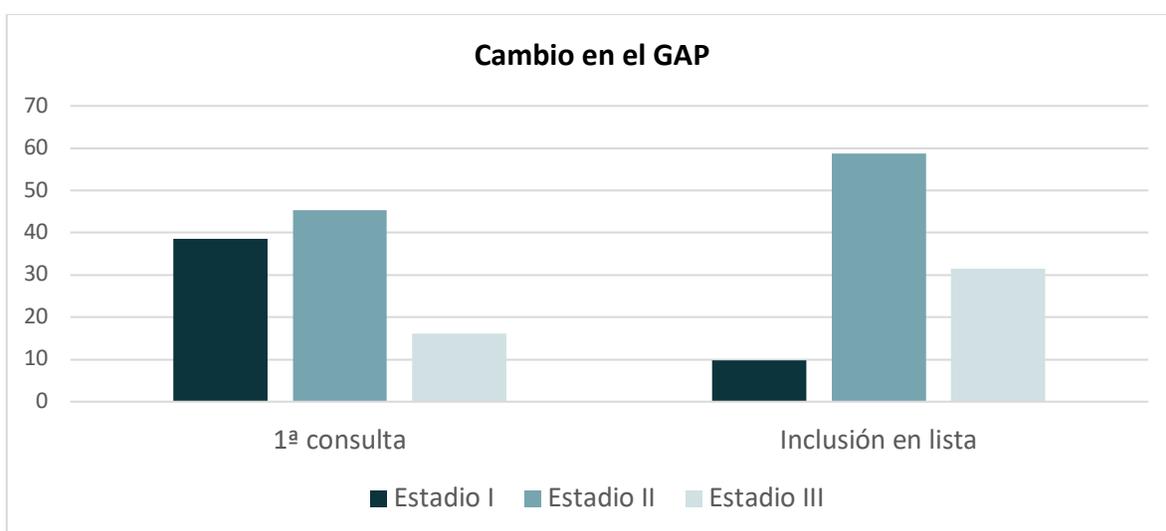


Figura 17. Escala GAP en pacientes EPID en el momento de 1ª consulta vs Inclusión en lista de espera para trasplante pulmonar

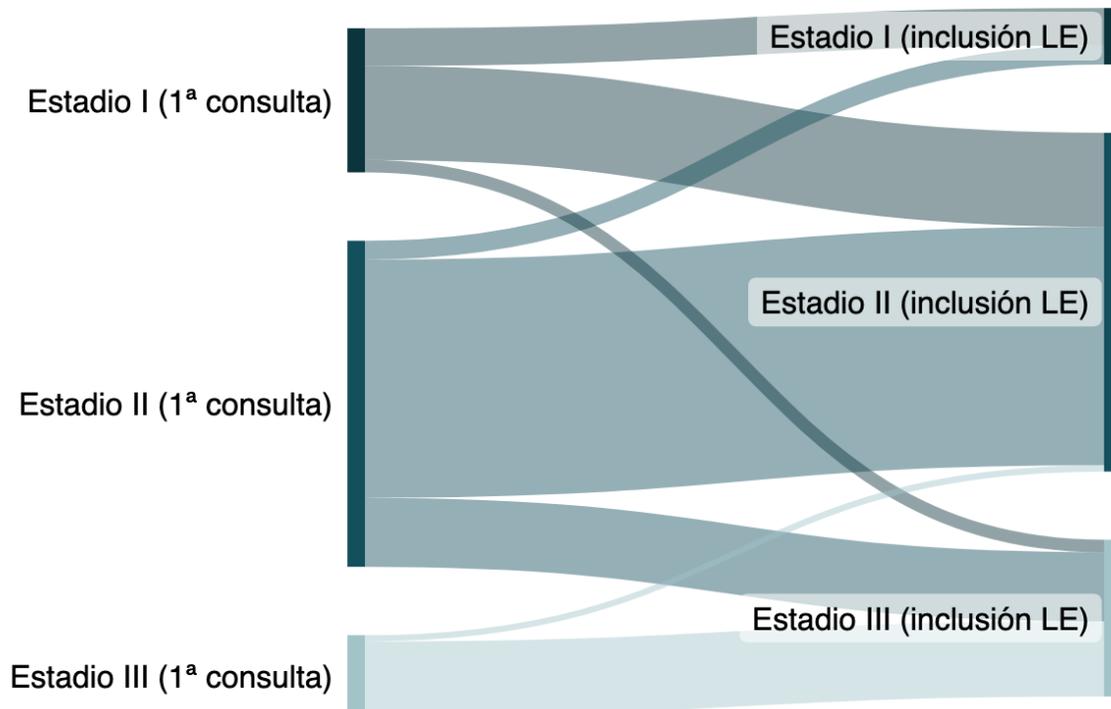


Figura 18. Diagrama Sankey que muestra la evolución de GAP en pacientes EPID en el momento de 1ª consulta vs Inclusión en lista de espera para trasplante pulmonar

4.7. ANÁLISIS DE LAS VARIABLES QUE INFLUYEN EN LA INCLUSIÓN DE PACIENTES EN LISTA DE ESPERA DE TRASPLANTE DE PULMÓN

En la Tabla 11 se representa el análisis de regresión logística binaria para los pacientes EPID analizando las variables que influyen en la inclusión de los pacientes en lista de espera de trasplante de pulmón.

En el análisis univariante se observan resultados significativos en el tiempo desde el diagnóstico hasta la derivación en <6 meses, la edad en la primera consulta, el sexo (hombre), el estadio I en la escala GAP, la clase funcional 3 de la MMRC, la HTA, la diabetes, la rehabilitación, los corticoides, la FVC (%), la DLCO (%) y la PaO₂. En el análisis multivariante únicamente la rehabilitación y la DLCO (%) fueron identificadas como variables independientes para la probabilidad de inclusión en lista de espera de trasplante pulmonar.

Tabla 11. Análisis de regresión binaria de los factores relacionados con la inclusión en lista de espera de trasplante pulmonar de pacientes con EPID

EPID	Univariante			Multivariante		
	OR	95% IC	<i>p</i>	OR	95% IC	<i>p</i>
Tiempo desde el diagnóstico hasta la derivación						
- < 6 meses	2,589	1,373 – 4,882	0,003	-	-	-
- 6 – 24 meses	1,017	0,591 – 1,748	0,952	-	-	-
- > 24 meses	Ref.	-	-	-	-	-
Edad primera consulta	0,964	0,934 – 0,994	0,020	-	-	-
Sexo (hombre)	0,014	0,316 – 0,978	0,014	-	-	-
GAP						
- Estadio I	0,389	0,192 – 0,787	0,009	-	-	-
- Estadio II	0,889	0,553 – 1,981	0,889	-	-	-
- Estadio II	Ref.	-	-	-	-	-
Clase funcional						
- 0	Ref.	-	-	-	-	-
- 1	1,659	0,414 – 6,639	0,474	-	-	-
- 2	2,671	0,742 – 9,607	0,133	-	-	-
- 3	3,882	1,076 – 14,001	0,038	-	-	-
- 4	2,714	0,697 – 10,571	0,150	-	-	-
IMC 1ª consulta	1,010	0,984 – 1,038	0,446			
HTA	0,405	0,216 – 0,760	0,005	-	-	-
Diabetes	0,351	0,160 – 0,773	0,009	-	-	-
Dislipemia	1,401	0,880 – 2,229	0,155			
Rehabilitación	8,562	4,980 – 14,720	< 0,001	7,179	3,284 – 15,694	< 0,001
Tratamiento antifibrótico	0,445	0,525 – 1,327	0,445			
Corticoides	1,740	1,084 – 2,791	0,022	-	-	-
FVC (%)	0,966	0,953 – 0,979	< 0,001	0,980	0,959 – 1,002	0,077
DLCO (%)	0,934	0,911 – 0,957	< 0,001	0,933	0,898 – 0,969	< 0,001
TM6M	0,999	0,997 – 1,001	0,549			
PaO₂	0,960	0,941 – 0,979	< 0,001	-	-	-
PaCO₂	1,011	0,954 – 1,071	0,711			

En la Tabla 12 se representa el análisis de regresión logística binaria para los pacientes con FPI analizando las variables que influyen a la inclusión de los pacientes en lista de espera de trasplante de pulmón.

En el análisis univariante se observan resultados significativos en el envío a consulta en <6 meses desde el diagnóstico, el estar en clase funcional 3 de la MMRC, la rehabilitación previa, el sexo (hombre), estar en un estadio I de la escala GAP, la HTA, la diabetes, la FVC (%), la DLCO (%) y la PaO₂. En el análisis multivariante sólo permanecen como variables independientes el envío en < 6 meses desde el diagnóstico, el envío entre 6-24 meses desde el diagnóstico, el sexo (hombre), la rehabilitación previa, la DLCO (%) y la PaO₂.

Tabla 12. Análisis de regresión binaria de los factores relacionados con la inclusión en lista de espera de trasplante pulmonar de pacientes con FPI

Solo FPI	Univariante			Multivariante		
	OR	95% IC	<i>p</i>	OR	95% IC	<i>p</i>
Tiempo desde el diagnóstico hasta la derivación						
- < 6 meses	2,485	1,042 – 5,926	0,040	12,129	1,420 – 103,570	0,023
- 6 – 24 meses	0,926	0,419 – 2,046	0,849	4,037	0,702 – 23,222	0,118
- > 24 meses	Ref.	-	-	-	-	-
Edad primera consulta	0,972	0,918 – 1,031	0,346			
Sexo (hombre)	0,390	0,174 – 0,873	0,022	0,158	0,20 – 1,15	0,158
GAP						
- Estadio I	0,328	0,122 – 0,885	0,028	-	-	-
- Estadio II	0,923	0,375 – 2,271	0,862	-	-	-
- Estadio II	Ref.	-	-	-	-	-
Clase funcional						
- 0	Ref.	-	-	-	-	-
- 1	1,412	0,256 – 7,783	0,692	-	-	-
- 2	2,776	0,577 – 13,342	0,203	-	-	-
- 3	5,333	1,092 – 26,058	0,039	-	-	-
- 4	1,231	0,152 – 9,972	0,846	-	-	-
IMC 1ª consulta	1,025	0,983 – 1,068	0,243			
HTA	0,355	0,140 – 0,903	0,030	-	-	-
Diabetes	0,271	0,078 – 0,937	0,039	-	-	-

Dislipemia	1,305	0,664 – 2,565	0,440			
Rehabilitación	9,561	4,226 – 21,629	< 0,001	16,511	3,154 – 86,432	0,001
Tratamiento antifibrótico	0,963	0,428 – 2,167	0,928			
Corticoides	1,875	0,842 – 4,174	0,124			
FVC (%)	0,960	0,941 – 0,979	< 0,001	-	-	-
DLCO (%)	0,922	0,890 – 0,956	< 0,001	0,768	0,671 – 0,878	< 0,001
TM6M	0,999	0,996 – 1,002	0,535			
PaO₂	0,966	0,941 – 0,992	0,012	1,128	1,034 – 1,230	0,007
PaCO₂	1,032	0,934 – 1,139	0,538			

5. DISCUSIÓN

Hasta el momento, este es el único estudio con estas características que analiza el impacto del tiempo desde el diagnóstico de los pacientes con EPID hasta la derivación al centro trasplantador de estos pacientes. Las recomendaciones de ISHLT (17), ya desde la guía previa de 2014, indican una derivación precoz, desde el momento del diagnóstico, para los pacientes con NIU, debido al mayor riesgo de peor evolución clínica en este subgrupo de pacientes. Sin embargo, estas recomendaciones están basadas la opinión de expertos, y no se había evaluado si la adherencia a estas tenía impacto en la probabilidad de ser trasplantado.

Nuestros resultados ponen de manifiesto que, efectivamente, para los pacientes con EPID, una derivación precoz en menos de 6 meses tiene un significativo impacto en la probabilidad de ser incluido en lista de espera para trasplante pulmonar. Aunque en el subgrupo de pacientes con FPI no se alcanza la significación estadística, probablemente por un déficit de potencia estadística por un menor tamaño muestral, las probabilidades de inclusión en lista de espera según el tiempo desde la derivación son similares a los de todos los pacientes con EPID.

En el caso del grupo control de pacientes con EPOC, aunque la probabilidad de ser incluidos en lista de espera fue similar a los pacientes con EPID (29,7% en EPID vs 24,7% en EPOC), el tiempo desde el diagnóstico hasta la derivación no tuvo influencia en la probabilidad de inclusión. Sin embargo, este hallazgo era de esperar, ya que influyen otros muchos factores: por un lado, la progresión de la enfermedad es significativamente más lenta que en la EPID; la mayoría de los pacientes aún son fumadores en el momento del diagnóstico, constituyendo esto una contraindicación para trasplante pulmonar y por lo tanto no derivados; por último las recomendaciones de ISHLT no indican una derivación tan precoz de estos pacientes, sino que la indicación de derivación es ya en fases avanzadas. De hecho, nuestros mismos resultados muestran una ligera superioridad en la supervivencia de los pacientes con EPOC trasplantados con respecto a los no trasplantados. Aunque esos pacientes con trasplante, además de beneficiarse de mayor tiempo de vida lo hacen sobre todo con mayor calidad de vida, la supervivencia general de los pacientes con EPOC sin trasplante es similar a los trasplantados, y de ahí que la derivación precoz en su caso no tenga tanta relevancia. En cambio, en los pacientes con EPID sí que se evidencia una clara mejoría en la supervivencia en aquellos con trasplante con respecto a los no trasplantados, por lo que una derivación precoz, que favorece su inclusión en lista de espera, es de especial importancia.

No sólo el tiempo desde el diagnóstico hasta la derivación al centro trasplantador tiene impacto en la probabilidad de ser incluido en lista de espera. Como se puede apreciar en los resultados, los pacientes con EPID que son incluidos en lista de espera tienen menos hipertensión arterial y menos diabetes que los pacientes no incluidos, es decir, con menor riesgo cardiovascular. Característicamente, aunque la FPI, el grupo más frecuente de pacientes con EPID, es más frecuente entre los varones, las mujeres con EPID fueron

incluidas en lista de espera con más frecuencia. Por otro lado, y como era de esperar, los pacientes con peor función pulmonar fueron más frecuentemente incluidos en lista de espera. Cabe destacar especialmente que los pacientes con rehabilitación previa a la primera consulta fueron también más frecuentemente incluidos en lista de espera para trasplante pulmonar. De la misma manera, los pacientes con diagnóstico histológico fueron también más frecuentemente incluidos en lista de espera con respecto a aquellos con diagnóstico clínico-radiológico. Estos datos probablemente sean reflejo del manejo de pacientes con EPID en unidades especializadas y con experiencia en la atención a estos pacientes, ya que estas unidades especializadas realizan con más frecuencia diagnósticos histológicos e indican desde fases iniciales programas de rehabilitación, y piensan en el trasplante pulmonar desde el principio de la enfermedad.

Además, estos resultados sirven para hacer una validación del índice GAP (23) en pacientes prevalentes con otros tipos de EPID diferentes a la FPI. El índice GAP (de sus siglas en inglés *Gender* (sexo); *Age* (edad) y *Pulmonary Function Test* (pruebas de función respiratoria) fue validado para estimar la probabilidad de supervivencia de pacientes con FPI en el momento del diagnóstico. Sin embargo, en nuestro estudio se aplicó el índice GAP a todos los pacientes con EPID, y en pacientes ya prevalentes, es decir, que llevaban un tiempo desde el diagnóstico, ya que se calculó en el momento de la primera consulta en el centro de trasplante. El análisis de supervivencia libre de trasplante o fallecimiento tomando como punto de partida la primera consulta en el centro trasplantador puso de manifiesto claras diferencias entre los diferentes estadios del GAP, por lo que dicha herramienta parece también ser útil para estimar la supervivencia en pacientes prevalentes con cualquier EPID.

Tal y como se aprecia en los resultados, los pacientes con estadios del GAP más avanzados en la primera consulta son los pacientes que más tiempo tienen desde el diagnóstico hasta la derivación, siendo los pacientes con GAP más altos los que peores resultados de supervivencia tienen. Además, el grupo de pacientes con GAP III en la primera consulta, a pesar de ser pacientes más graves, son el grupo que menos frecuentemente son incluidos en lista de espera (19,6%) en comparación con los que tenían GAP I (23,5%) o GAP II (56,9%). Como se muestra en el diagrama Sankey, muchos pacientes de GAP II en la primera consulta evolucionan a estadios más avanzados (GAP III) en el momento de inclusión en lista de espera. Por lo tanto, todos estos resultados nos indican que los pacientes que llegan a la primera consulta de trasplante en estadios más avanzados (GAP III), y que son los pacientes que más tiempo tienen transcurrido desde el diagnóstico hasta la derivación, son los que menos probabilidades tienen de ser finalmente incluidos en lista de espera, mientras que aquellos en estadios precoces y con menos tiempo desde el diagnóstico tienen más probabilidades de ser incluidos.

Por otro lado, es de especial relevancia el hecho de que el haber completado un programa previo de rehabilitación resultó ser uno de los factores independientes en el análisis multivariante que más favorecieron la inclusión en lista de espera para los pacientes con EPID en general y con FPI en particular. Entre las recomendaciones de tratamiento de

cualquier patología respiratoria se incluyen siempre una serie de medidas básicas como la vacunación, el abandono de tabaquismo y la rehabilitación (24), que son medidas sencillas que mejoran la calidad de vida y supervivencia de estos pacientes. A pesar de tratarse de pacientes con importante limitación funcional, son pacientes que se benefician de programas de rehabilitación (25), mejorando la tolerancia al ejercicio y la calidad de vida. El haber demostrado que un programa de rehabilitación previo a la derivación influye en la probabilidad de ser incluido en lista de espera para trasplante pulmonar es de especial relevancia, ya que se trata de una intervención sencilla y barata, de la que muchos pacientes pueden beneficiarse, por encima de los tratamientos farmacológicos, que no han demostrado en nuestro estudio tener influencia en la probabilidad de trasplante. Cabe en este punto resaltar que la falta de un acondicionamiento físico significativo es una contraindicación para trasplante pulmonar, pero se trata en la actualidad de una variable con cierta subjetividad, ya que no existe ninguna herramienta suficientemente validada para medir este nivel de acondicionamiento físico. Se han utilizado tradicionalmente la prueba de marcha de 6 minutos y se han ensayado los test de fragilidad (26–28), pero ninguno de ellos está exento de limitaciones. Por lo tanto, la valoración multidisciplinar de estos pacientes, incluyendo profesionales del Servicio de Rehabilitación, es de especial importancia. Entre las principales contraindicaciones encontradas entre los pacientes descartados para trasplante pulmonar en la sesión multidisciplinar de trasplante fue la falta de acondicionamiento físico. Por lo tanto, lo que se ha pasado a llamar “prehabilitación” antes del trasplante, tiene un claro impacto beneficioso en estos pacientes y favorece su inclusión en lista de espera.

Aunque nuestros resultados aportan datos relevantes, deben ser tomados con cautela debido a algunas limitaciones: por un lado, se trata de un estudio retrospectivo, y por lo tanto, existe pérdida de algunos pacientes y de algunas variables; además, se trata de un estudio de un único centro, que analiza las decisiones de inclusión en lista de espera de este centro, y las derivaciones de un único área geográfica del territorio nacional, por lo que estos hallazgos deberían confirmarse con estudios en otros; por último, el grupo control de EPOC, utilizado por ser el otro grupo que más frecuentemente tiene indicación de trasplante, tiene una base fisiopatológica muy diferente a la EPID, y por lo tanto no son del todo comparables.

6. CONCLUSIONES

En conclusión, el tiempo desde el diagnóstico de la EPID hasta la derivación al centro trasplantador, así como el haber realizado un programa de rehabilitación previo a la consulta, influye en la probabilidad de ser incluido en lista de espera de trasplante pulmonar.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Wijsenbeek M, Cottin V. Spectrum of Fibrotic Lung Diseases. *New England Journal of Medicine*. 3 de septiembre de 2020;383(10):958-68.
2. Olson A, Hartmann N, Patnaik P, Wallace L, Schlenker-Herceg R, Nasser M, et al. Estimation of the Prevalence of Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases: Systematic Literature Review and Data from a Physician Survey. *Adv Ther*. 14 de febrero de 2021;38(2):854-67.
3. Molina-Molina M, Buendia-Roldan I, Castillo D, Caro F, Valenzuela C, Selman M. Novedades diagnósticas y terapéuticas en fibrosis pulmonar progresiva. *Arch Bronconeumol*. mayo de 2022;58(5):418-24.
4. Vece TJ, Young LR. Update on Diffuse Lung Disease in Children. *Chest*. marzo de 2016;149(3):836-45.
5. George PM, Spagnolo P, Kreuter M, Altinisik G, Bonifazi M, Martinez FJ, et al. Progressive fibrosing interstitial lung disease: clinical uncertainties, consensus recommendations, and research priorities. *Lancet Respir Med*. septiembre de 2020;8(9):925-34.
6. Garcia CK. Genetic Interstitial Lung Disease. En: *Interstitial Lung Disease*. Elsevier Inc.; 2018. p. 1-24.
7. Jay H. Ryu MD, Moisés Selman MD, Joyce S. Lee MD, Thomas V. Colby MD, Talmadge E. King MD. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. En: *Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine 7th edition*. 2022. p. 1221-1234.e9.
8. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Lynch DA, Nicholson AG, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 de septiembre de 2013;188(6):733-48.
9. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 de septiembre de 2018;198(5):e44-68.
10. Wijsenbeek M, Suzuki A, Maher TM. Interstitial lung diseases. *The Lancet*. septiembre de 2022;400(10354):769-86.
11. Kaul B, Cottin V, Collard HR, Valenzuela C. Variability in Global Prevalence of Interstitial Lung Disease. *Front Med (Lausanne)*. 4 de noviembre de 2021;8.
12. Duchemann B, Annesi-Maesano I, Jacobe de Naurois C, Sanyal S, Brillet PY, Brauner M, et al. Prevalence and incidence of interstitial lung diseases in a multi-ethnic county of Greater Paris. *European Respiratory Journal*. 3 de agosto de 2017;50(2):1602419.
13. Antoni Xaubet, Julio Ancochea, Ferran Morell, José Manuel Rodríguez-Arias, Victoria Villena, Rafael Blanquer, et al. Report on the incidence of interstitial lung diseases in Spain. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Diseases*. 2004;21:64-70.
14. Panchabhai TS, Chaddha U, McCurry KR, Bremner RM, Mehta AC. Historical perspectives of lung transplantation: connecting the dots. *J Thorac Dis*. julio de 2018;10(7):4516-31.

15. Alexis Carrel. The surgery of blood vessels etc. Johns Hopkins Hospital Bulletin. 1 de enero de 1907;18:18-28.
16. Martinod E, Soubrane O, van Glabeke E, Drouin S, Barrou B, Zarzavadjian Le Bihan A, et al. History of first transplantations: Nothing is ever written. Part II. J Visc Surg. octubre de 2021;158(5):395-400.
17. Chambers DC, Cherikh WS, Harhay MO, Hayes D, Hsich E, Khush KK, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult lung and heart–lung transplantation Report—2019; Focus theme: Donor and recipient size match. The Journal of Heart and Lung Transplantation. octubre de 2019;38(10):1042-55.
18. Organización Nacional de Trasplantes. Actividad de donación y trasplante pulmonar España 2022.
19. Informe indicadores Trasplante Pulmonar del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, año 2022.
20. Leard LE, Holm AM, Valapour M, Glanville AR, Attawar S, Aversa M, et al. Consensus document for the selection of lung transplant candidates: An update from the International Society for Heart and Lung Transplantation. The Journal of Heart and Lung Transplantation. noviembre de 2021;40(11):1349-79.
21. Yusen RD, Edwards LB, Dipchand AI, Goldfarb SB, Kucheryavaya AY, Levvey BJ, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third Adult Lung and Heart–Lung Transplant Report—2016; Focus Theme: Primary Diagnostic Indications for Transplant. The Journal of Heart and Lung Transplantation. octubre de 2016;35(10):1170-84.
22. Kapnadak SG, Raghu G. Lung transplantation for interstitial lung disease. European Respiratory Review. 30 de septiembre de 2021;30(161):210017.
23. Ley B, Ryerson CJ, Vittinghoff E, Ryu JH, Tomassetti S, Lee JS, et al. A Multidimensional Index and Staging System for Idiopathic Pulmonary Fibrosis [Internet]. 2012. Disponible en: www.annals.org
24. Langer D. Rehabilitation in Patients before and after Lung Transplantation. Respiration. 2015;89(5):353-62.
25. Hoffman M, Chaves G, Amorim Ribeiro-Samora G, Rodrigues Britto R, Franco Parreira V. Effects of pulmonary rehabilitation in lung transplant candidates: a systematic review. Disponible en: <http://dx.doi.org/>
26. Bourgeois N, Shallwani SM, Al-Huda FS, Mathur S, Poirier C, Janaudis-Ferreira T. Relationship of exercise capacity, physical function, and frailty measures with clinical outcomes and healthcare utilization in lung transplantation: A scoping review. Vol. 8, Transplantation Direct. Wolters Kluwer Health; 2022. p. E1385.
27. Montgomery E, Macdonald PS, Newton PJ, Jha SR, Malouf M. Frailty in lung transplantation: a systematic review. Vol. 14, Expert Review of Respiratory Medicine. Taylor and Francis Ltd.; 2020. p. 219-27.
28. Varughese R, Rozenberg D, Singer LG. An update on frailty in lung transplantation. Vol. 25, Current opinion in organ transplantation. NLM (Medline); 2020. p. 274-9.

8. AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Víctor Mora, la mejor persona que podría haberme guiado en este arduo y complicado camino de la investigación, el razonamiento y los datos. Pero sobre todo gracias por poner en valor que los pacientes son personas más allá de ser pacientes, por el sacrificio que diariamente tenemos que hacer para lograr el éxito y poder dar todo lo mejor de nosotros. Gracias por tu confianza y tus consejos he llegado hasta aquí. También agradecer al Dr. José Manuel Cifrián por su plena disposición y apoyo desde el primero momento.

A mis padres, Sonia y Jesús, a mis hermanos, Bertha y Jesús, que han sido capaces de aguantarme estos seis años y me han enseñado lo más bonito que es ser quién soy, a ser capaz de perseverar, ser constante, fiel a uno mismo, poner el valor el trabajo y la constancia y, sobre todo, a ser crítico. Gracias también por darme absolutamente todo y asegurarnos de que no me faltaba, en especial a ti mamá. Al resto de mi familia: tías, tío, primas, abuelos y abuelas... habéis sido, sois y seréis lo mejor que tengo.

A mis amigos de siempre, mi segunda familia, gracias por estar siempre. Gracias por darme la oportunidad de vivir esta vida con vosotros a mi lado construyendo quiénes queremos ser de verdad. Porque compartir los éxitos solos no es tan gratificante como hacerlo acompañado.

A mi facultad, desde la primera persona que conocí el primer día hasta la última, porque como leí una vez: gracias a todo aquel que me dio una oportunidad, a aquellos que me enseñaron algo y contribuyeron a ser quién soy hoy.

A mi Delegación y al CEEM, gracias por enseñarme que el trabajo en equipo puede ser algo más que entretenido. Hemos conseguido grandes cosas juntos. Gracias por vuestro apoyo, por la motivación, por la escucha y el cariño que desde el primero hasta el último nos hemos tenido y nos tendremos. Me llevo grandes amigos (y personas) de aquí. Gracias por todo lo que habéis significado para mí.

A ti Jorge, el mejor compañero de viaje que podría tener, el apoyo incondicional en la distancia, brindándome palabras de aliento y motivación cuando me faltaron, por ser la brisa canaria que necesitaba. Serenidad, compromiso y reciprocidad. Agradezco infinitamente todo lo que has hecho por mí. Eres el ejemplo perfecto de lo que un buen médico ha de ser. Y, de verdad, vas a serlo. Estoy orgulloso de ti.

To be continued...

ANEXO I

Informe favorable del Comité de la Investigación con Medicamentos y productos sanitarios de Cantabria



T. CONCEPCION SOLANAS GUERRERO, Secretaria del **COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DE CANTABRIA**

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del Investigador Principal del estudio:

TÍTULO: Probabilidad de trasplante pulmonar y resultados del trasplante según el tiempo transcurrido entre el diagnóstico de EPID y la derivación al centro trasplantador.

TIPO DE ESTUDIO: Proyecto de Investigación (Código interno: 2022.202)

y considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, teniendo en cuenta los beneficios esperados.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- La capacidad del investigador y sus colaboradores, y las instalaciones y medios disponibles, tal y como ha sido informado, son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Este CEIm, emite un informe **FAVORABLE** para que dicho Estudio sea realizado en el **HOSPITAL UNIVERSITARIO MARQUÉS DE VALDECILLA**, actuando como investigador principal el Dr. **Víctor Manuel Mora Cuesta**

Como queda reflejado en el Acta: **16/2022 de 21/10/2022**

Lo que firmo en Santander,

T. CONCEPCION SOLANAS GUERRERO
Secretaria del CEIm