



UNIVERSIDAD DE CANTABRIA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MÉDICAS Y QUIRÚRGICAS

TRASPLANTE DE PULMÓN EN
PACIENTES CON ENFERMEDAD
PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA.
ANÁLISIS DE LOS FACTORES DE RIESGO
DE MORTALIDAD

Carlos Álvarez de Arriba
Santander 2014



Javier Llorca Díaz, Catedrático de la Universidad de Cantabria,

CERTIFICA:

*Que el trabajo titulado **Trasplante de pulmón en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. Análisis de los factores de riesgo de mortalidad** que presenta **D. Carlos Álvarez de Arriba** para optar al grado de Doctor en Medicina ha sido realizado bajo mi dirección y reúne las características de originalidad y rigor científico requeridas.*

Y para que conste y surta los efectos oportunos, expido el presente certificado en Santander, a 22 de Mayo de dos mil catorce.



Eduardo Miñambres García, Doctor por la Universidad de Cantabria,

CERTIFICA:

*Que el trabajo titulado **Trasplante de pulmón en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. Análisis de los factores de riesgo de mortalidad** que presenta **D. Carlos Álvarez de Arriba** para optar al grado de Doctor en Medicina ha sido realizado bajo mi dirección y reúne las características de originalidad y rigor científico requeridas.*

Y para que conste y surta los efectos oportunos, expido el presente certificado en Santander, a 22 de Mayo de dos mil catorce.

Me gustaría que estas líneas sirvieran para expresar el más profundo y sincero agradecimiento a mis directores de tesis, Dr. Llorca y Dr. Miñambres, por la orientación , seguimiento y supervisión continua, destacando su disponibilidad y paciencia durante la dirección de esta tesis.

A mis padres y mi hermana, por su apoyo incondicional. Con vuestros consejos, educación y cariño me habéis hecho como soy.

A Laura. Cariño, tu siempre has estado a mi lado apoyándome en todo momento. Soy consciente del sacrificio que has hecho. Gracias por estar ahí.

A mi tío Juan Ignacio, por el que siento una gran admiración y considero un ejemplo a seguir.

A mi abuelo Juan, que desde niño apostó por mi, y que se sentiría muy orgulloso.

A mi abuela Juana y todos mis tíos, yo también os quiero tanto como vosotros a mí.

Al Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, en especial a todo el personal implicado en el equipo de trasplantes y vinculado con el Servicio de Cirugía torácica, por ayudarme a crecer como profesional.

A Elena, por su gran ayuda y buenos consejos en la elaboración de esta tesis.

A los Drs. Ortega, Carbajo, Mons, Sara y Laura, vosotros sois mis maestros y mucho más.

A todos, GRACIAS.

—● ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	15
1. Definición	19
2. Epidemiología	21
3. Factores de riesgo	22
4. Patogenia	24
5. Anatomía Patológica	26
6. Fisiopatología	28
7. Clínica	31
8. Diagnóstico	33
9. Tratamiento	35
10. Tratamiento quirúrgico	38
11. Marcadores pronósticos	39
12. Trasplante pulmonar	41
a) Indicaciones del trasplante pulmonar	43
b) Contraindicaciones	45
c) El donante pulmonar	47
d) Técnica del donante pulmonar	52
e) Técnica del implante	53
f) Factores asociados a morbi-mortalidad	56
13. Seguimiento postrasplante	64

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	65
OBJETIVOS DEL ESTUDIO.....	69
MATERIAL Y MÉTODOS.....	73
1. Diseño del estudio	74
2. Definición de variables a estudio	78
3. Análisis estadístico	87
RESULTADOS.....	89
1. Estadística descriptiva	91
2. Estadística comparativa	98
3. Tablas de resultados	103
DISCUSIÓN.....	135
1. Variables relacionadas con el receptor	142
2. Variables relacionadas con el donante	161
3. Variables dependientes del acto quirúrgico	169
4. Variables hemodinámicas, analíticas y evolutivas ..	179
5. Expectativas del trasplante	193
CONCLUSIONES.....	197
BIBLIOGRAFÍA.....	201

● ABREVIATURAS

ATS	American Thoracic Surgery
A1AT	Alfa-1 -antitripsina
BC	Bronquitis crónica
BO	Bronquiolitis Obliterante
BODE	Body-Mass index, Airflow obstruction, Dysnea, Exercise capacity index
BOS	Síndrome de Bronquiolitis Obliterante
C	Celsior
CEC	Circulación Extracorpórea
CMV	Citomegalovirus
CRVP	Cirugía de reducción de volumen pulmonar
CSUR	Centros, Servicios y Unidades de Referencia
D	Donante
DA1AT	Déficit de alfa-1 -antitripsina
DLCO	Capacidad de difusión de monóxido de carbono
DM	Diabetes Mellitus
DPI	Disfunción primaria del injerto
EC	Eurocollins
ECMO	Extracorporeal membrana oxygenation
EPOC	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
ERS	European Respiratory Society
EVLP	Ex-Vivo Lung Perfusion
FEV1	Volumen espirado forzado en el primer segundo
FiO₂	Fracción inspirada de oxígeno
FRA	Fracaso Renal Agudo
FVC	Capacidad vital forzada
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
HIC	Hemorragia intracraneal
HLA	Antígenos leucocitarios humanos
HP	Hipertensión pulmonar

HR	Hazard ratio
HTA	Hipertensión arterial
IL	Interleuquinas
IC	Intervalo de confianza
IMC	Índice de masa corporal
IRC	Insuficiencia Respiratoria Crónica
ISHLT	International Society for Heart and Lung Transplantation
mmHg	milímetros de mercurio
OCD	Oxígeno crónico domiciliario
ONT	Organización Nacional de Trasplantes
P	Perfadex
PaO₂	Presión arterial de oxígeno
PAP_m	Presión media de la arteria pulmonar
PEEP	Positive end expiratory pressure
PGs	Prostaglandinas
PPS	Presión pulmonar sistólica
PPD	Presión pulmonar diastólica
R	Receptor
SEPAR	Sociedad española de Neumología y Cirugía torácica
T6M	Test de los 6 minutos
TAS	Tensión arterial sistólica
TAD	Tensión arterial diastólica
TP	Trasplante pulmonar
TBP	Trasplante bipulmonar
TCE	Traumatismo craneoencefálico
TLE	Tiempo en lista de espera
TUP	Trasplante unipulmonar
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
UW	Universidad de Wisconsin
V/Q	Ventilación/Perfusión
VEB	Virus de Epstein Barr
VHB	Virus hepatitis B
VHC	Virus hepatitis C
VIH	Virus inmunodeficiencia humana
VM	Ventilación mecánica

—○ INTRODUCCIÓN

Introducción

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva crónica (EPOC), es el nombre de un grupo de trastornos respiratorios crónicos, lentamente progresivos, que se caracterizan por una reducción máxima del flujo espiratorio durante la espiración forzada.

La elevada prevalencia de la EPOC y su creciente tasa de mortalidad, la constituyen como una patología de especial importancia desde el punto de vista económico y sociosanitario. La progresión de la enfermedad asocia una reducción de la calidad de vida, tratamiento médico y oxigenoterapia crónica, y continuas hospitalizaciones debido a exacerbaciones. Un gran número de estos enfermos desconocen que padecen la enfermedad, esto conlleva un diagnóstico tardío que se realiza en la mayoría de los casos cuando está ya bastante evolucionada. Por tal motivo el impacto real sobre la sociedad está infravalorado, y no se estima adecuadamente la gran repercusión social y económica que origina. Aunque se trata de una enfermedad susceptible de tratamiento farmacológico, ninguno de los tratamientos actualmente utilizados han conseguido modificar favorablemente el deterioro de la función pulmonar, resultando el trasplante de pulmón el recurso final ante el deterioro progresivo.

1 Definición

La guía GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) la define como “una enfermedad prevenible y tratable que frecuentemente se asocia a otras alteraciones extrapulmonares. El componente pulmonar se caracteriza por una obstrucción crónica y poco reversible al flujo aéreo, asociada a una reacción inflamatoria anómala principalmente frente a partículas nocivas y gases”^[1]. Debe diferenciarse de otras enfermedades que aparecen representadas en la tabla 1, que también cursan con disminución crónica del flujo aéreo, pero que tienen una causa específica, y que en definiciones anteriores se consideraron diferentes tipos de EPOC^[2].

Tabla 1. Diagnóstico diferencial de la EPOC

- Obstrucción de la vía aérea superior
- Fibrosis Quística
- Bronquiectasias
- Asma
- Bronquiolitis obliterante

La European Respiratory Society (ERS) y la American Thoracic Society (ATS) en un documento de consenso definen la EPOC como “un proceso prevenible y tratable, caracterizado por una limitación al flujo aéreo no completamente reversible, que generalmente es progresiva y está asociada a una respuesta inflamatoria anormal de los pulmones a partículas o gases nocivos, fundamentalmente producidos por el hábito tabáquico. Aunque la EPOC afecta primariamente a los pulmones, también produce consecuencias sistémicas extrapulmonares significativas”^[2].

Dentro de la EPOC se incluye el enfisema y la bronquitis crónica, dos procesos diferentes, que en la mayoría de los casos se presentan combinados.

La bronquitis crónica (BC) se define clínicamente como la presencia de tos productiva la mayoría de los días durante al menos tres meses durante dos años consecutivos, en pacientes en los que se ha excluido otra causa de tos productiva. El enfisema se define anatómicamente como una distensión permanente y destructiva de los espacios aéreos a los bronquiolos terminales, con fibrosis evidente y pérdida de la arquitectura normal^[2]. La desaparición de las paredes alveolo-capilares supone la aparición de auténticas cavidades en el parénquima pulmonar (bullas), dificulta el tránsito de la sangre a través de la circulación pulmonar, lo que es motivo de hipertensión pulmonar (HP) y cor pulmonale, y altera de forma notable el intercambio pulmonar de gases, especialmente durante el ejercicio.

Son bronquíticos crónicos aproximadamente el 50% de los fumadores, y además, un 15% de ellos, presentan obstrucción crónica al flujo aéreo, es decir, EPOC.

Todas estas alteraciones producen consecuencias sobre la función de los músculos respiratorios, especialmente el diafragma. En primer lugar, la obstrucción crónica al flujo aéreo que se produce en la EPOC desarrolla insuflación pulmonar, aumento del volumen pulmonar, y aumento del trabajo ventilatorio. Ambas circunstancias, unidas a un intercambio de gases ineficaz, conlleva a la aparición de hipoxemia arterial y, en ocasiones, hipercapnia^[3].

La EPOC no se limita exclusivamente al pulmón, tiene manifestaciones sistémicas como la inflamación sistémica, la HP, la comorbilidad cardiovascular, la malnutrición, la disfunción muscular esquelética, las alteraciones endocrino-metabólicas, la anemia, la ansiedad o la comorbilidad infecciosa, que deben ser tenidos en cuenta en su manejo^[4].

2 Epidemiología

La EPOC afecta a millón y medio de personas en nuestro país, 20 millones en la Unión Europea y cerca de 600 millones de personas en el mundo^[5]. La prevalencia esta subestimada, pues la mayor parte de los pacientes no se diagnostican hasta que la clínica es aparente y la enfermedad está en un estadio moderadamente avanzado.

En España, la prevalencia de la EPOC es del 9,1% en edades comprendidas entre los 40 y 70 años, similar a la encontrada en otros países europeos y en Estados Unidos^[6]. La exposición al tabaco influye de forma importante en la aparición de la enfermedad, presentándose en el 15% en individuos fumadores, en el 12,8% de ex-fumadores y en el 4,1% de los no fumadores.

Aunque es más frecuente en varones (12,3% frente al 3,9% en las mujeres^[7]), en los próximos años se espera una mayor presentación en el sexo femenino por el mayor consumo de tabaco de éstas en la última década. Como consecuencia de la relación de la enfermedad con la exposición laboral y el tabaquismo, se está observando un incremento significativo de la enfermedad en individuos de edad avanzada (>70 años, 22,9%)^[8]. Estos cambios hacen esperar una incidencia creciente de la EPOC en los próximos años.

Como dato significativo de su importancia, representa la cuarta causa de mortalidad, y es la única de las principales causas de muerte que a día de hoy continua aumentando^[5]. Esto repercute en el coste socio-sanitario, suponiendo unos costes elevados para los sistemas de salud de cada país. En EE.UU. supusieron de forma directa 18 mil millones de dólares en 2002 e indirectamente 14,1 mil millones de dólares^[9, 10].

3 Factores de riesgo

De todos los factores relacionados con la EPOC, es el tabaquismo el que más se ha relacionado con la bronquitis crónica, existiendo una relación dosis-respuesta con la cantidad de tabaco consumido al año. Aproximadamente el 90% de los pacientes con EPOC, han sido o son fumadores, y aunque el abandono del tabaco no consigue una reversión completa, si se sabe que enlentece la progresión de la enfermedad. El hecho de que no todos los fumadores desarrollen la enfermedad, hace que el tabaco se considere un factor patogénico necesario pero no suficiente para el desarrollo de la misma, postulándose la necesidad de que coexistan otros factores relacionados^[11].

La contaminación del aire de áreas muy industrializadas o determinadas profesiones que están expuestas a polvos orgánicos o inorgánicos, sustancias químicas y vapores contribuyen a una aceleración del deterioro de la función pulmonar. Según la American Thoracic Society (ATS Statement) entre el 10% y el 20% de los síntomas o anomalías funcionales por EPOC serían causados por exposición laboral^[11].

En la EPOC se produce un proceso inflamatorio que afecta a las vías aéreas, el parénquima pulmonar y las arterias pulmonares. El aumento de la actividad de los oxidantes, junto con la disminución de la actividad de los antioxidantes, proceso conocido como estrés oxidativo, está implicado en la aparición de la inflamación y de la EPOC. El infiltrado inflamatorio característico se acompaña de cambios estructurales que producen estrechamiento de la luz en las vías aéreas y las arterias, y enfisema en el parénquima pulmonar .

Parece existir también relación entre las infecciones respiratorias agudas y la progresión de la obstrucción de las vías respiratorias, siendo los rinovirus los agentes infecciosos que más se aíslan durante las exacerbaciones. El antecedente de infecciones respiratorias graves en la infancia se ha asociado a una reducción de la función pulmonar y a un incremento de los síntomas respi-

ratorios en la edad adulta. No obstante, las infecciones víricas pueden vincularse a otro factor, como el bajo peso al nacer, el cual se relaciona por sí mismo con el desarrollo de EPOC^[11].

El papel del sexo como factor de riesgo para el desarrollo de EPOC no está debidamente aclarado. Si bien históricamente se había constatado mayor prevalencia de la enfermedad entre los varones, estudios actuales en EE.UU. muestran un importante aumento de la prevalencia de la EPOC entre las mujeres^[12] frente a un aumento mas moderado en el sexo masculino, lo que probablemente pueda explicarse por cambios en los patrones de consumo de tabaco.

El riesgo de padecer EPOC es mayor conforme el nivel socio-económico disminuye. Aunque no está claro, probablemente esté condicionado por una mayor exposición a factores inhalatorios, hacinamiento, desnutrición, etc.

Es frecuente la asociación de EPOC con un estado nutricional deficitario. Aunque no se conocen con exactitud cuáles son los mecanismos que lo ocasionan, se acepta un origen multifactorial, condicionado por la susceptibilidad genética^[13].

Existen otros factores que influyen en el desarrollo de la enfermedad. El déficit de $\alpha 1$ antitripsina (DA1AT) es la única alteración genética asociada específicamente con la EPOC. Se trata de una enfermedad autosómica recesiva en la que está alterado el gen SERPINA1 ubicado en el cromosoma 14(14q31-32.3) y que codifica la proteína A1AT^[14].

Los fenotipos SZ, los ZZ y Null incrementan el riesgo de sufrir enfisema, sobre todo si la persona es fumadora.

La función fisiológica más importante de la A1AT es la desactivación de enzimas proteolíticas. La proteasa más importante es la elastasa del neutrófilo que tiene gran potencial destructivo de los componentes de la matriz pulmonar. Ésta es la razón por la que niveles bajos de A1AT no inhiben a las proteasas y conlleva a una destrucción del parénquima pulmonar al ponerse en marcha las reacciones inmunitarias celulares en dicho órgano.

Es causa del 1 a 2% de los enfisemas.

4 Patogenia

Tanto el tabaco como la inhalación de otras partículas y gases nocivos, producen una respuesta inflamatoria en el parénquima pulmonar. Por causas desconocidas, a veces esta respuesta inflamatoria es exagerada y condiciona una destrucción tisular y una alteración de los mecanismos reparadores.

Además de la inflamación, otros dos factores contribuyen activamente en la patogénesis de la EPOC, el desequilibrio entre proteasas y antiproteasas y el estrés oxidativo^[2].

1) Inflamación

La EPOC se caracteriza por un patrón específico de inflamación que implica a neutrófilos, macrófagos y linfocitos T, sobre todo CD8+. Resulta patognomónico de la EPOC la presencia de linfocitos T CD8+, en la vía aérea, las estructuras alveolares, los vasos sanguíneos y los ganglios linfáticos.

Estas células, liberan abundantes mediadores inflamatorios como leucotrieno 4, Interleuquina (IL) 8, citoquinas proinflamatorias como el TNF- α , que interactúan con las células estructurales de la vía aérea y del parénquima pulmonar^[2].

Como resultado de este proceso inflamatorio de la vía aérea, se asocia un incremento de la producción de moco, una disminución en la capacidad de aclaramiento mucociliar y un aumento de la permeabilidad de la barrera del epitelio alveolar, fenómenos que se observan en la BC^[15].

En los últimos años, el concepto de inflamación en la EPOC, se ha ampliado a la afectación sistémica y, en particular, con la comorbilidad que frecuentemente acompaña a esta enfermedad^[16].

No hay una definición precisa de inflamación sistémica en la EPOC. En los pacientes con EPOC, particularmente en las exacerbaciones y en la fase avanzada de la enfermedad, se ha relacionado la presencia de inflamación sistémica con la elevación de la concentración plasmática de diversos marcadores inflamatorios con respecto a individuos control^[17].

La PCR es una proteína con un efecto proinflamatorio y proaterogénico y favorece la liberación de citoquinas proinflamatorias por los monocitos, que se ha relacionado con el grado de disnea y con la aparición de una HP e inversamente con la calidad de vida, la capacidad de ejercicio, la presión arterial de oxígeno (PaO₂) y el índice de masa corporal (IMC)^[18].

El TNF α , es una proteína que desempeña un papel mediador en la respuesta inflamatoria, en la que interviene al iniciar la cascada de las citoquinas. En las secreciones respiratorias de los pacientes que presentan una EPOC, se encuentra en concentraciones elevadas, sobre todo durante las exacerbaciones^[18].

2) Desequilibrio entre proteasas y antiproteasas

El equilibrio entre las proteasas y las antiproteasas puede modificarse por múltiples circunstancias, además de por un defecto congénito de antiproteasas, como en el caso del DA1AT^[2].

La inflamación y el estrés oxidativo, por un lado activa células mediadoras de la inflamación junto con la liberación de proteasas (elastasa, catépsina G, proteinasa 3 producidas por neutrófilos). Por otro lado, se inactivan varias antiproteasas por oxidación directa del humo del tabaco. El aumento de la actividad proteolítica, asociado a la actividad antiproteolítica, deriva en la destrucción del parénquima pulmonar.

3) Estrés oxidativo

Son varios los marcadores de estrés oxidativo que se encuentran en valores aumentados en los pulmones, en el aire exhalado y en la orina de los fumadores y pacientes de EPOC, incluidos peróxido de hidrógeno, óxido

nítrico y productos de peroxidación lipídica (isoprostano F2 α -III)^[19].

El estrés oxidativo contribuye al desarrollo de la EPOC por medio de la oxidación de moléculas biológicas que pueden llevar a la disfunción y muerte celular. El mecanismo de acción se basa en la alteración de la matriz extracelular, la inactivación de las antiproteasas o activación de proteasas, y por medio de la alteración genética de enzimas antioxidantes ^[2].

De esta forma el estrés oxidativo se relaciona íntimamente con la muerte celular, incluida la apoptosis de las células alveolares en el enfisema humano.

Se ha sugerido que una de las características centrales del enfisema como es la pérdida de células alveolares, puede estar causada por un aumento de la apoptosis celular. La asociación entre apoptosis y elastolisis pulmonar no está del todo clara, pero parece que existe una interacción entre ellas, de tal manera que el humo del tabaco, además de poner en marcha los mecanismos de inflamación y proteólisis analizados previamente, podría activar algunas rutas de la apoptosis^[15].

5 Anatomía patológica

La EPOC se manifiesta con cambios anatomopatológicos a cuatro niveles: vía aérea central, vía aérea periférica, parénquima pulmonar y vascularización pulmonar.

A nivel central (vía aérea cartilaginosa con más de 2mm de diámetro interno), se produce hipersecreción mucosa debido al incremento de las glándulas submucosas y la metaplasia/hiperplasia celular en la superficie epitelial. La pared bronquial se encuentra engrosada debido al aumento de

tamaño de las glándulas secretoras de mucina. Los cilios desaparecen o su función se ve disminuida, y aparece un engrosamiento de la capa muscular y del tejido conectivo. En la pared celular predomina un infiltrado linfocitario, tipo CD8+ sobre todo. Según progresa la enfermedad aparecerán neutrófilos. En los espacios aéreos, además de los linfocitos, encontraremos, macrófagos y neutrófilos.

A nivel de vía aérea periférica (vía aérea de menos de 2mm de diámetro interno), se presenta como bronquiolitis, continuándose la metaplasia escamosa y el aumento de las glándulas submucosas. El infiltrado celular inflamatorio, no difiere del hallado en la vía aérea central. A medida que la enfermedad progresa, aparece fibrosis y aumento de los depósitos de colágeno.

A nivel del parénquima pulmonar, aparece enfisema, definido por la ATS como “el ensanchamiento patológico y anormal de los espacios aéreos distales al bronquiolo terminal, acompañado de la destrucción de su pared”^[2]. En función de qué parte del acino pulmonar se halle afectada podremos diferenciar dos tipos de enfisemas. En el enfisema centroacinar (centrolobulillar o acinar proximal) sólo se afecta la parte central o proximal del acino, mientras que en el enfisema panacinar (panlobulillar) la totalidad del acino se encuentra destruido.

El enfisema centroacinar se define como la distensión y destrucción principalmente limitada a las partes centrales o proximales de los acinos, formadas por los bronquiolos respiratorios, mientras que los alveolos distales están respetados. Así, hay espacios aéreos enfisematosos y normales dentro del mismo acino y del mismo lobulillo. Este patrón se asocia frecuentemente con el hábito tabáquico y afecta principalmente a las porciones superiores y posteriores de los pulmones.

El enfisema panacinar se caracteriza por una afectación difusa, bilateral pulmonar en la cual tanto los ductos alveolares como los bronquiolos respiratorios se encuentran agrandados provocando una destrucción uniforme del tejido alveolar. Al contrario que el enfisema centroacinar, el enfisema pa-

nacinar tiende a aparecer, la mayoría de las veces, en los campos inferiores y es el tipo de enfisema que se produce en el DA1AT.

A nivel de la vascularización pulmonar, se aprecian cambios desde sus etapas más iniciales, consistentes en el adelgazamiento de la pared del vaso y la disfunción del endotelio. Se sigue del engrosamiento de la muscular de la pared vascular, con infiltrado de macrófagos y linfocitos T CD8+. En la fase final, con el depósito de colágeno, se producen cambios estructurales que derivan en hipertensión pulmonar y fallo ventricular derecho.

6 Fisiopatología

Todos los mecanismos patogénicos descritos anteriormente desembocan en los cambios patológicos que conducen a las alteraciones fisiopatológicas características de la EPOC.

1) Hipersecreción mucosa y disfunción ciliar: Son las primeras anomalías fisiopatológicas que se producen en la EPOC. Se debe a la metaplasia mucosa del epitelio respiratorio como respuesta al humo del tabaco y a otros agentes tóxicos.

2) Atrapamiento y limitación al flujo aéreo: la obstrucción crónica al flujo aéreo poco reversible es la principal característica de la EPOC. La mayor limitación se produce en las vías aéreas de pequeño calibre (<2mm de diámetro) debido al remodelamiento de la vía aérea (fibrosis y estrechez).

Por otro lado, la destrucción pulmonar que se observa en el enfisema provoca una disminución en los anclajes alveolares a los bronquios de pequeño calibre, lo que disminuye la tracción sobre éstos y contribuye al cierre de la vía aérea pequeña durante la espiración. Esto conduce a una hiperinsuflación que será la mayor limitación de estos pacientes al ejercicio.

3) Anomalías del intercambio gaseoso: esto ocurre en etapas avan-

zadas de la enfermedad y se caracteriza por hipoxemia arterial con o sin hipercapnia. La severidad del enfisema se correlaciona con la PaO₂ y otros marcadores de la relación ventilación/perfusión (V/Q).

La alteración de la ventilación/perfusión, debido a las alteraciones anatómicas descritas anteriormente, condicionan el intercambio gaseoso defectuoso característico de la EPOC.

4) Hipertensión pulmonar: La Hipertensión pulmonar (HP) se define teniendo en cuenta el valor de la presión media en la arteria pulmonar (PAPm). Algunos autores ponen el límite en 20 mmHg en condiciones de reposo y a nivel del mar, si bien más recientemente se han considerado 25 mmHg^[20].

En la EPOC, la HP suele ser leve o moderada, aunque también puede ser grave e incluso existir sin necesidad de una obstrucción al flujo aéreo importante, denominándose en este caso, HP desproporcionada^[21]. En general, se ha considerado como una HP grave desproporcionada la que presenta una PAPm mayor de 35-40 mmHg, a pesar de tratamiento correcto.

La prevalencia exacta de HP en la EPOC no se conoce, debido en parte, a la dificultad de realizar estudios poblacionales a partir de una prueba diagnóstica invasiva como es el cateterismo cardiaco derecho^[20]. Según algunas series, la prevalencia se ha establecido en torno al 35% con una PAPm mayor de 20 mmHg en pacientes EPOC, en torno al 91% en pacientes con enfisema grave o en el 50% en pacientes EPOC candidatos a TP o a cirugía de reducción de volumen pulmonar.

La HP en la EPOC incluiría tres mecanismos patogénicos potenciales, el remodelado vascular, la disminución del número de vasos pulmonares por la destrucción enfisematosa y la trombosis pulmonar.

A medida que avanza la enfermedad, el mantenimiento de una situación de hipoxemia crónica induce la neomuscularización e hipertrofia de la capa media de las arteriolas pulmonares. Esto provoca una vasoconstricción arteriolar que, asociado a los cambios estructurales previos, provoca una HP ligera-moderada.

Existe una respuesta inflamatoria en los vasos similar a la que se produce en la vía aérea que provoca una disfunción de la célula endotelial. Se ha

observado que la extensión del remodelado vascular se correlaciona con la infiltración de la vía aérea por células inflamatorias.

La hipoxia alveolar es, probablemente, el factor más importante en el aumento de las resistencias vasculares pulmonares. La hipoventilación alveolar y la hipercapnia, producen una vasoconstricción sinérgica con la hipoxia y parecen influir en el remodelado vascular.

Por último, la pérdida de lecho vascular pulmonar en el enfisema, contribuye también al aumento de la presión arterial pulmonar. Esta hipertensión progresiva puede provocar la hipertrofia del ventrículo derecho y, eventualmente, su disfunción, provocando cor pulmonale. El cor pulmonale se define como el aumento del ventrículo derecho por una hipertrofia o una dilatación, consecuencia de las alteraciones del parénquima pulmonar, de la caja torácica o del control de la respiración. La causa más frecuente de cor pulmonale es la EPOC, sobre todo cuando existe una mayor alteración en la relación entre la ventilación y la perfusión pulmonares (V/Q).

5) Manifestaciones sistémicas: La EPOC se relaciona con una gran cantidad de patología extrapulmonar, siendo difícil asociar entre manifestación sistémica y comorbilidad. Manifestaciones cardiovasculares^[22], malnutrición^[23], disfunción muscular esquelética^[24], alteraciones endocrinometabólicas^[25], anemia^[26], ansiedad^[27], etc.

6) Exacerbaciones: Las exacerbaciones representan un empeoramiento de la respuesta inflamatoria en la vía aérea de los pacientes con EPOC, desencadenada por infecciones víricas o bacterianas o por contaminantes ambientales y otras veces de causa desconocida, ya que estos pacientes pueden estar colonizados por bacterias en su estado basal. En general se manifiestan por un aumento de neutrófilos y eosinófilos en el esputo y en la vía aérea de estos pacientes. Durante estos episodios se produce un empeoramiento del intercambio gaseoso producido por una alteración de la ventilación pulmonar y por la fatiga muscular. Esto contribuye a la hipoxemia, hipercapnia y acidosis respiratoria, vasoconstricción de las arteriolas pulmonares y disminución de la perfusión^[2].

7 Clínica

Para que aparezca la clínica, se precisan largos periodos de exposición a los agentes desencadenantes de la EPOC. En las formas más leves de la enfermedad, los síntomas pueden ser leves o estar ausentes. El cese de exposición a estos agentes puede mejorar la función pulmonar y disminuir la progresión de la enfermedad. Sin embargo, una vez establecida la enfermedad, ésta y su morbilidad asociada, ya no son curables y precisarán de tratamiento de por vida.

La disnea es el síntoma principal. Aunque tiene un componente subjetivo, aparece en las fases más avanzadas de la enfermedad, por lo general cuando el paciente tiene más de 50 años. Los enfermos fumadores con déficit de alfa-1 antitripsina (DA1AT) pueden presentar disnea a partir de los 40 años. Se desarrolla de manera progresiva, inicialmente al realizar grandes esfuerzos y con mínimos al final. Constituye el síntoma más relevante por su asociación con la calidad de vida del paciente, teniendo mejor correlación con la hiperinsuflación pulmonar o con los tests de ejercicio que con el grado de obstrucción. Para medir la disnea se recomienda utilizar la escala modificada del "British Medical Research Council" que viene representada en la tabla 2, y valorar los cambios, de acuerdo al nivel de ejercicio requerido para detonar la disnea.

Tabla 2 : *Escala modificada de disnea de la British Medical Research Council.*

Grado	Nivel de disnea relacionada de las actividades
1	Sin disnea, excepto al ejercicio intenso.
2	Falta de aire al apresurarse o subir una pendiente pequeña.
3	Camina más lento por terreno llano que otras personas de su misma edad y constitución
4	Aparición de disnea al caminar 100 metros en llano
5	Disnea de reposo o al realizar actividades de la vida diaria.

La tos crónica, puede ser intermitente, pero posteriormente es diaria, de poca intensidad, de predominio matutino y, rara vez nocturna y no productiva.

La expectoración, suele ser más frecuentemente matutina, de color blanquecino, y de pequeña cuantía. Si su volumen es superior a 30 ml en 24 horas, sugiere la presencia de bronquiectasias. También puede existir un aumento de su volumen, o cambio de color, en las agudizaciones de la enfermedad.

En cuanto a la exploración física puede ser normal en estadios iniciales, pero según avanza la enfermedad podemos observar rectificación de las costillas por hiperinsuflación pulmonar, respiración con los labios fruncidos, uso de los músculos accesorios y movimientos paradójicos de la pared torácica y abdominal. En pacientes con insuficiencia respiratoria crónica puede ser evidente una ligera taquipnea. Existe mayor timpanismo a la percusión y, en la auscultación pulmonar, se detectan roncus y sibilancias espiratorias junto con hipoventilación global^[28].

Otros signos aparecen según la gravedad del paciente. Si existe cor pulmonale, podemos observar ingurgitación yugular, hepatomegalia y edema en las extremidades inferiores. La presencia de cianosis central indica generalmente hipoxemia muy intensa ($\text{PaO}_2 < 50 \text{ mmHg}$). Con frecuencia, los pacientes presentan pérdida de la masa muscular y debilidad muscular periférica. Esta disfunción muscular esquelética es un limitante importante del ejercicio en los pacientes. Su causa es incierta, aunque posiblemente sea multifactorial: sedentarismo, malnutrición, inflamación sistémica, hipoxia tisular, estrés oxidativo, etc. La desnutrición importante, con un IMC inferior a 21 kg/m^2 , puede ocurrir en un 10-15% de los pacientes, y tiene una gran relevancia en el pronóstico de la enfermedad.

8 Diagnóstico

Ante la sospecha de EPOC, deben realizarse una serie de pruebas diagnósticas. Algunas dirigidas a todos los pacientes, y otras a un grupo seleccionado de ellos.

Todo paciente tiene que realizar una espirometría, necesaria para el diagnóstico, determinar la gravedad, y seguimiento del progreso de su patología. Los pacientes que presenten una limitación al flujo aéreo a edades tempranas (4ª o 5ª décadas de la vida) y particularmente aquellos con antecedentes familiares de EPOC, deben ser sometidos a una determinación de A1AT.

Es importante establecer el diagnóstico diferencial con el asma, mediante la realización de una espirometría postbroncodilatación.

El volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) y su relación con la capacidad vital forzada (FVC) son dos parámetros necesarios para establecer el diagnóstico y el nivel de gravedad de la EPOC. Tal es su importancia que permitirá clasificar la enfermedad según sus resultados. Se considera obstrucción al flujo aéreo cuando el cociente FEV1/FVC es menor de 0,7L tras el test broncodilatador. El valor del FEV1 es el mejor indicador de la gravedad de la obstrucción al flujo aéreo y se utiliza como primer parámetro para clasificar la enfermedad^[29].

La radiografía de tórax, no servirá para establecer el diagnóstico, pero sí para excluir alguna patología, y para observar signos indirectos de enfisema (aplanamiento de diafragma, reducción de la vascularización, existencia de bullas, etc).

La determinación de los volúmenes pulmonares estáticos, gasometría sobre todo en estados de exacerbación, la determinación de la presión en arteria pulmonar y la función del ventrículo derecho (por ecocardio o

cateterismo derecho), test de esfuerzo, TAC o estudio del sueño, son algunas de otras pruebas que se pueden realizar a estos pacientes. Más adelante veremos la importancia de alguna de ellas.

La GOLD propone una clasificación de la EPOC teniendo en cuenta la asociación entre los resultados de la espirometría y las manifestaciones clínicas^[11] que se representa en la tabla 3.

Tabla 3. Estadios clínicos de la EPOC.

Estadio I	EPOC ligera. Caracterizada por una limitación al flujo aéreo ligera ($FEV_1/FVC < 0,7$; $FEV_1 \geq 80\%$). Los síntomas como tos y expectoración crónica pueden estar presentes, pero no siempre. El individuo no suele percibir que su función pulmonar es anormal.
Estadio II	EPOC moderada. Caracterizada por un empeoramiento del flujo aéreo ($FEV_1/FVC < 0,7$; $50\% \leq FEV_1 < 80\%$), con disnea, típicamente de ejercicio, y tos y expectoración frecuentemente presentes.
Estadio III	EPOC grave. Caracterizada por el agravamiento de la obstrucción al flujo aéreo ($FEV_1/FVC < 0,7$; $30\% \leq FEV_1 < 50\%$), mayor disnea, disminución de la tolerancia al ejercicio, fatiga y exacerbaciones repetidas que casi siempre condicionan la calidad de vida del paciente.
Estadio IV	EPOC muy grave. Caracterizada por una obstrucción al flujo 2.7.3 aéreo muy grave ($FEV_1/FVC < 0,7$; $FEV_1 < 30\%$ o $FEV_1 < 50\%$ en presencia de IRC). El fallo respiratorio puede desencadenar la insuficiencia del ventrículo derecho provocando cor pulmonale.

9 Tratamiento

El tratamiento de la EPOC va encaminado a evitar la progresión de la enfermedad conservando el flujo aéreo y la capacidad funcional, tratar las complicaciones psicológicas y evitar las reagudizaciones. La adecuada comprensión y participación del paciente en la actitud terapéutica resultan imprescindibles para lograr tanto el alivio sintomático como la modificación de la historia natural de la enfermedad.

Existe un intenso debate sobre cual es la mejor pauta de tratamiento, sin llegarse a ningún consenso claro. Las guías publicadas por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía torácica (SEPAR)^[6], la GOLD^[11] (Global initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease) y la ATS/ERS^[2] resumen las pautas del tratamiento.

La primera medida a realizar, es la supresión del hábito tabáquico, puesto que éste es el principal factor desencadenante. Esta intervención es fundamental porque enlentecerá el deterioro funcional del paciente con EPOC y la sintomatología. Los mayores beneficios en la evolución de la enfermedad se lograrán cuanto antes se deje de fumar. El tabaquismo debe considerarse como una enfermedad crónica, que puede precisar tratamiento con terapia sustitutiva^[30, 31], ayuda de profesionales e incluso terapias grupales encaminadas a las reducción de consumo de tabaco.

La vacunación anual antigripal reduce la mortalidad y el número de ingresos hospitalarios durante los periodos epidémicos^[32]. La vacunación antineumocócica, también es recomendable porque previene los episodios de neumonía en pacientes con obstrucción grave y menores de 65 años^[33].

El tratamiento farmacológico resulta eficaz en la prevención y control de síntomas, reduciendo la frecuencia y la severidad de las exacerbaciones, mejorando el estado de salud y la tolerancia al ejercicio. Sin embargo, ninguna de las medicaciones para la EPOC ha conseguido modificar el descenso progresivo de la función pulmonar a largo plazo característico de la enfermedad^[2, 34-36].

Para situaciones de deterioro sintomático, se recomienda el uso a demanda de broncodilatadores de acción corta (bromuro ipratropio y agonistas beta-2 de acción corta), que son eficaces en el control rápido de los síntomas.

Los broncodilatadores de acción prolongada (salmeterol, formoterol y bromuro de tiotropio) deben ser utilizados en todos aquellos pacientes que precisan tratamiento de forma regular porque reducen los síntomas y mejoran la calidad de vida además de aumentar la tolerancia al ejercicio y mejorar los resultados conseguidos con rehabilitación^[37, 38]. No existe información suficiente para recomendar uno u otro broncodilatador en el inicio del tratamiento.

El tratamiento con metilxantinas produce una mejoría clínica y espirométrica leve^[39]. Deben incorporarse al tratamiento del paciente con EPOC sintomático como fármacos de segunda línea, siempre que con su introducción sea posible apreciar una mejoría clínica significativa sin la aparición de efectos secundarios destacables.

El tratamiento regular con glucocorticoides inhalados no modifica el descenso a largo plazo del FEV1 ni mejora la supervivencia en los pacientes con EPOC. Sin embargo, ha mostrado reducir la frecuencia de las exacerbaciones y esto mejora el estado de salud en los pacientes con EPOC sintomáticos en estadio clínico III (EPOC grave) y IV (EPOC muy grave).

En pacientes con EPOC moderada y grave, la combinación de glucocorticoides y agonistas beta-2 de acción prolongada produce una mejoría adicional de la función pulmonar y los síntomas, y una reducción mayor de las exacerbaciones^[40]. Esta combinación está indicada en los pacientes con EPOC grave, en aquellos que presentan más de una exacerbación anual o cuando su retirada produce deterioro clínico^[41].

El empleo de alfa-1-antitripsina purificada está indicado en pacientes con fenotipo homocigoto PiZZ que cursan con enfisema pulmonar y niveles séricos bajos de esta enzima^[42].

La tos, juega un papel protector importante, por ello, el uso de antitusígenos no se recomienda en la EPOC estable. Además es aconsejable el uso de agentes mucolíticos-antioxidantes, pues parece que reducen el número de exacerbaciones^[43].

No hay evidencia de que el uso de antibióticos de forma profiláctica, re-

duzcan el número de ingresos por exacerbaciones^[11].

Evitar el sedentarismo y estimular la actividad y el ejercicio físico cotidiano es beneficioso para el paciente con EPOC y debe recomendarse de forma generalizada en todos los estadios de la enfermedad.

La rehabilitación respiratoria mejora los síntomas, la calidad de vida y la capacidad de esfuerzo, y aumenta la participación física y emocional del paciente en las actividades cotidianas. Por ello se recomienda su empleo cuando el paciente sigue limitado por síntomas a pesar de un tratamiento farmacológico óptimo. Además, la rehabilitación respiratoria disminuye el número de visitas al médico, es coste-eficaz y mejora el índice BODE en la mayoría de los pacientes .

La aplicación de programas domiciliarios de rehabilitación deben incluir entrenamiento físico (ejercicio), consejo nutricional y un componente de educación en la enfermedad^[6, 11].

La oxigenoterapia tiene por objetivo aumentar la PaO₂ basal por encima de 60 mmHg o mantener una saturación periférica de oxígeno de al menos el 90%, que preserve la función de órganos vitales manteniendo un adecuado aporte de oxígeno. El empleo de oxígeno crónico domiciliario (OCD) durante más de 15 horas al día mejora el pronóstico de pacientes con EPOC e insuficiencia respiratoria, pero no disminuye la mortalidad en pacientes con hipoxemia moderada (PaO₂ >60 mmHg) .

Las indicaciones de oxigenoterapia se describen en la tabla 4.

Tabla 4. Indicaciones de oxigenoterapia crónica domiciliaria		
PaO ₂	Indicación	Calificador
≤ 55	Absoluta	
55-60	Relativa con calificador	Hipertensión pulmonar. Hematocrito >55%. Edemas por Insuficiencia cardiaca derecha.
≥ 60	Ninguna excepto calificador	

Los pacientes con limitación para el esfuerzo por disnea pueden beneficiarse de la oxigenoterapia con sistemas portátiles que faciliten la deambulación, ya que mejora la disnea, la tolerancia al ejercicio, la confianza, la autonomía y disminuye la hiperinsuflación pulmonar dinámica. Si no cumpliera criterios de OCD, puede considerarse la oxigenoterapia solo durante el ejercicio^[6].

10 Tratamiento quirúrgico

Para algunos casos adecuadamente seleccionados que cumplan una serie de requisitos, existen procedimientos quirúrgicos que pueden proporcionar mejoría clínica en pacientes con EPOC muy grave.

La bullectomía es un procedimiento quirúrgico clásico para el enfisema bulloso que puede realizarse mediante videotoracoscopia. La eliminación de una gran bulla que no contribuye al intercambio gaseoso produce en pacientes seleccionados una mejoría de la disnea y una mejora de la función pulmonar.

La cirugía de reducción de volumen (CRVP) es un procedimiento quirúrgico consistente en la resección de las áreas con mayor grado de destrucción parenquimatosa en pacientes con enfisema grave de distribución heterogénea.

En pacientes seleccionados (enfisema heterogéneo de predominio en lóbulos superiores con baja tolerancia al esfuerzo, con FEV1 y DLCO > 20%), la CRVP mejora los índices de flujo aéreo, aumenta la tolerancia al esfuerzo y mejora la calidad de vida. En los pacientes con obstrucción muy grave del flujo aéreo (FEV1 <20% ref) que asocian enfisema homogéneo o DLCO <20% ref, la mortalidad postoperatoria es mayor y los beneficios clínicos escasos, por lo que en dicho subgrupo de pacientes está contraindicada.

También se han descrito procedimientos de reducción de volumen pul-

monar por vía endoscópica, mediante la colocación de válvulas endobronquiales o la instilación de agentes fibrosantes, pero a día de hoy deben ser considerados experimentales por la poca experiencia que hay con ellos^[44].

La otra posibilidad quirúrgica para las fases terminales de la enfermedad es el trasplante pulmonar (TP) que se analizará con más detenimiento a continuación.

11 Marcadores pronósticos

El valor del FEV1 es el parámetro mejor estudiado en la EPOC, por lo que su descenso anual representa la referencia estándar de valoración de la progresión de la enfermedad y como factor de referencia en el pronóstico y la clasificación en sus distintos grados de gravedad^[45]. Los valores del FEV1 están claramente relacionados con la supervivencia a medio y largo plazo, de tal manera que la supervivencia será progresivamente menor en función del descenso del FEV1^[46].

Junto con el abandono del hábito tabáquico, la oxigenoterapia crónica domiciliaria (OCD) es la única medida que aumenta la supervivencia de los pacientes con EPOC e insuficiencia respiratoria crónica (IRC), sobre todo en aquellos pacientes en situación de hipoxemia grave. Sin embargo, el papel de la hipercapnia como factor pronóstico en los pacientes con EPOC no está del todo claro^[47].

La presencia de hipertensión pulmonar es uno de los marcadores de supervivencia en la EPOC. Un aumento de la presión en la arteria pulmonar media (PAPm) de 10 mmHg multiplica por 4 el riesgo de muerte^[48, 49].

Otro factor pronóstico es el estado nutricional. La existencia de pérdida de peso no intencionada se relaciona con un peor pronóstico de la enfermedad.

Cuando el índice de masa corporal (IMC) es menor de 25 kg/m² la mortalidad es mayor. La mayoría de los estudios establecen un umbral por debajo de 20-21 kg/m² en el cual la mortalidad aumenta^[45].

El test de los 6 minutos (T6M) es una prueba que consiste en medir la distancia recorrida por el paciente en ese tiempo. Diferentes estudios relacionan un aumento de la mortalidad en proporción a la distancia recorrida^[50].

El carácter multidimensional de la EPOC hace que no pueda ser representada sólo con el FEV1. La evaluación de estos pacientes requiere de un análisis de múltiples variables que engloben la afectación respiratoria y extrapulmonar. Celli y cols. en 2004 apostaron por este enfoque con la elaboración de un índice basado en 4 factores que eran capaces de predecir el riesgo de muerte: el IMC, el FEV1, el grado de disnea y la capacidad de ejercicio valorada con el T6M, que viene representado en la tabla 5. El índice BODE, con una puntuación desde 0 a 10 es capaz de predecir la mortalidad con mayor capacidad que cada uno de sus componentes por separado^[51]. El intento por superar el valor predictivo de mortalidad de este índice introduciendo nuevas variables, no ha demostrado mejorarlo^[52].

En este estudio observaron que cada punto que aumentaba el índice, la mortalidad lo hacía un 34% y la de causa respiratoria en un 62% . Y que si dividían los enfermos en cuartiles (BODE 0-2, 3-4, 5-6 y 7-10), la supervivencia a cuatro años también se veía disminuida en 82%, 69%, 60% y 25%, respectivamente^[51].

Tabla5 : *Cálculo del índice BODE.*

Variable	Puntuación			
	1	2	3	4
FEV1 (% del predicho)	> 65	54-64	36-49	≤ 35
Distancia caminada en test 6 minutos marcha (m)	≥ 350	250-349	150-249	≤ 149
Grado de disnea	0-1	2	3	4
IMC	> 21	< 21		

Las exacerbaciones han demostrado influir en la evolución natural de la enfermedad, ya que incrementa la pérdida de la función pulmonar y aumenta la morbimortalidad^[53]. Además, el aumento del número de exacerbaciones incrementa la mortalidad de manera independiente de otros factores^[54].

La intervención terapéutica sobre los factores pronósticos potencialmente modificables, permitirá prolongar la supervivencia de estos pacientes.

12 Trasplante pulmonar

El trasplante pulmonar se plantea como opción terapéutica a considerar en pacientes, en el estadio final de su patología pulmonar, cuando se han agotado el resto de posibilidades terapéuticas, y presentan una calidad de vida inaceptable y una esperanza de vida menor de dos años.

La historia del trasplante de pulmón comienza en 1950, cuando Me- tras publicó una serie de 20 casos, y describió las bases de la técnica quirúrgica que hoy en día se continúan utilizando. Fue James D.Hardy el primero en efectuar el primer trasplante de pulmón de la historia en humanos el 11 de Junio de 1963^[55, 56].

Durante los siguientes 20 años, se continuaron realizando trasplantes con unas supervivencias muy bajas. El hecho de que el pulmón sea el único órgano que se trasplanta que no está aislado del exterior, supone un reto a la hora de mantener el equilibrio entre la inmunosupresión y la cobertura antibiótica.

Los trabajos realizados por Joel Cooper y Griffith Pearson en el Hospital general y Universidad de Toronto, permitieron perfeccionar la técnica del trasplante, creando un programa que a día de hoy es referencia a nivel mundial.

En 1988, Andreassian y cols. desarrollaron con éxito un trasplante pulmonar en un paciente con EPOC^[57]. Aunque las indicaciones del trasplante

pulmonar fueron definidas originariamente por el grupo de Toronto para enfermos con fibrosis, con la mejoría de la supervivencia se fueron abriendo paso otras indicaciones como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la hipertensión pulmonar y la fibrosis quística. Actualmente, son éstas las indicaciones principales, junto a otras patologías menos frecuentes.

En 1989, A. Bissón presentó el trasplante bipulmonar secuencial, que es la técnica realizada en la actualidad.

En resumen, se podría decir que la primera década del trasplante pulmonar estuvo enfocada a los aspectos técnicos del procedimiento quirúrgico. Y la segunda década, se centró en la mejora de las técnicas, la preservación de los injertos y el manejo postoperatorio^[58]. Estos progresos desembocaron en una disminución de la mortalidad precoz, una extensión de las indicaciones y un mejor aprovechamiento de los donantes, con el consiguiente aumento del número de trasplantes realizados.

En el registro de la Internacional Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) publicados en 2011^[59], se apreció un incremento progresivo del número de trasplantes realizados en el mundo por año. Aunque hay mas de 150 centros trasplantadores, la mayor actividad la desarrollan unos pocos, siendo 33 centros los que realizan más de 30 intervenciones al año.

En España, según datos de la ONT, la tendencia también es ascendente, habiéndose realizado en 2012 la cifra de 208 trasplantes de pulmón en el territorio nacional, repartido entre 7 centros.

En el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, el programa empezó hace 16 años. La elevada tasa de donación, el número de intervenciones al año (más de 400 en el histórico) y la incorporación de los más novedosos recursos, le avalan como centro de referencia nacional.

a) Indicación del Trasplante pulmonar

La ISHLT, la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)^[60], la American Thoracic Society^[61] han actualizado los criterios para la inclusión en lista de espera para trasplante, como para la remisión a un centro trasplantador para valoración. Es importante saber que el beneficio fundamental del trasplante en la enfermedad pulmonar obstructiva se obtiene principalmente en términos de calidad de vida llegando a cuestionar la ganancia en supervivencia^[62-65].

Se deberá remitir a un centro trasplantador cuando exista un deterioro progresivo a pesar de tratamiento adecuado que incluya: cese del consumo de tabaco, tratamiento broncodilatador máximo, tratamiento rehabilitador óptimo, oxigenoterapia y CRVP cuando esté indicada. También cuando el BODE sea igual o superior a 5.

Deberá indicarse el trasplante pulmonar cuando la puntuación BODE sea superior a 7, o al menos se presente una de las siguientes situaciones:

- 1) Historia de hospitalización por exacerbación asociada a hipercapnia aguda ($\text{PaCO}_2 > 50 \text{ mmHg}$).
- 2) Hipertensión pulmonar o Cor pulmonale a pesar de oxigenoterapia crónica.
- 3) FEV1 inferior al 20% del predicho, capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) inferior al 20% del predicho o enfisema de distribución homogénea.

A día de hoy el enfisema, tanto por EPOC como secundario al DA1AT, constituyen la indicación más frecuente a la hora de realizar un trasplante de pulmón, como refleja la literatura^[66-68]. El último registro de la ISHLT recoge un 39% de trasplantes realizados a pacientes con EPOC. A pesar de que las enfermedades intersticiales han experimentado un incremento del 12% en los últimos 10 años, la EPOC continua siendo todavía la principal indicación. La situación en España, registrada por la ONT es un calco de la publicada por la ISHLT^[69].

Los resultados del trasplante pulmonar a medio y largo plazo son todavía inferiores a los obtenidos en otros trasplantes como el cardíaco, el renal o el hepático. Esto es debido a que la supervivencia a largo plazo de los receptores de trasplante pulmonar está condicionada por el frecuente desarrollo de rechazo crónico en forma de bronquiolitis obliterante. Aunque existe controversia sobre si el trasplante pulmonar mejora la supervivencia, si que está claro que mejora la función pulmonar, la tolerancia al ejercicio y la calidad de vida de estos enfermos. Aunque la calidad de vida es una variable a considerar, no debe ser un factor fundamental a tener en cuenta en la decisión de trasplante, ya que los pacientes con EPOC, pueden presentar una mala calidad de vida, pero un relativo buen pronóstico en cuanto a supervivencia.

Uno de los aspectos más complejos en la indicación de trasplante es decidir cuándo es el "momento óptimo de trasplante" conocido como "ventana de trasplante". Se considera que se ha alcanzado el "momento o ventana de trasplante" cuando la expectativa y la calidad de vida son lo suficientemente malas como para precisar la intervención, pero el estado físico del paciente es lo suficientemente bueno como para sobrevivir a la cirugía. No es recomendable remitir a los enfermos demasiado pronto, pero hay que tener en cuenta que si lo hacemos demasiado tarde, el paciente puede fallecer antes de la intervención, o estar muy debilitado para sobrevivir a la misma.

A la hora de decidir el tipo de trasplante a realizar, se plantearon controversias sobre la idoneidad del trasplante unipulmonar (TUP). Inicialmente se desestimaba la realización de este tipo de trasplante considerándose que tras el mismo se producía una alteración importante de la relación ventilación/perfusión. Sin embargo, a partir de 1989 comenzaron a realizarse con buenos resultados en cuanto a supervivencia. Hoy en día, el debate sobre qué tipo de trasplante es el idóneo aún genera motivos de discusión. El trasplante bipulmonar (TBP) tiene la ventaja de proporcionar una reserva funcional útil en caso de que se desarrolle una bronquiolitis obliterante, y evita el frecuente fenómeno de compresión del pulmón nativo sobre el donante, no obstante, consume dos órganos, es una intervención más larga y complicada, y con una tasa mayor de complicaciones. En general la mayoría de los grupos opta por el TBP cuando hay componente de

bronquitis o bronquiectasias, o si la edad del paciente es menor de 50-55 años, aunque recientemente se ha demostrado el beneficio del TBP frente al TUP en pacientes hasta los 60 años^[63]. En caso contrario, el TUP parece la técnica de elección, dado el suficiente resultado funcional que consigue, y la mayor tasa de disponibilidad de órganos que genera.

Existen múltiples interrogantes en lo relativo al trasplante pulmonar; como la verdadera utilidad del índice BODE como herramienta en la que nos basamos para incluir en lista de espera a un paciente; qué procedimiento ofrece verdaderas ventajas, el TBP o el TUP; o cuál es el techo a nivel de supervivencia que puede alcanzar el TP. Éstas y otras cuestiones serán motivo de análisis basándonos en nuestra propia experiencia.

b) Contraindicaciones

Según la ISHLT, podemos dividir las en absolutas y en relativas, como se disponen a continuación:

Contraindicaciones absolutas:

1) Antecedentes de procesos neoplásicos malignos en los últimos 2 años, con excepción de carcinoma escamoso de piel y basocelular. En general, aconsejable 5 años libres de enfermedad.

2) Daño irreversible de algún órgano vital (cerebro, riñón, hígado, corazón). Enfermedad coronaria no revascularizable o asociada con disfunción del ventrículo izquierdo. (Posibilidad de trasplante combinado).

3) Infección crónica extrapulmonar no curable. Hepatitis activa crónica por virus de la hepatitis B (VHB) o por virus de la hepatitis C (VHC). Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

- 4) Deformidades torácicas significativas o de la columna vertebral.
 - 5) Patología psiquiátrica grave asociada con incapacidad para cooperar o cumplir con el tratamiento o no adherencia terapéutica documentada.
 - 6) Ausencia de adecuado apoyo socio-familiar.
 - 7) Adicciones activas en los últimos 6 meses (tabaco, alcohol, drogas).
- Valorar programas de deshabituación.

Contraindicaciones relativas:

- 1) Edad > 65 años.
- 2) Situación clínica crítica o inestable como shock, ventilación mecánica (VM) o necesidad de membrana de oxigenación extracorpórea (ECMO).
- 3) Estado funcional severamente limitado con pobre potencial rehabilitador.
- 4) Colonización por bacterias, hongos o micobacterias multiresistentes o de elevada agresividad.
- 5) IMC > 30 Kg/m².
- 6) Osteoporosis severa o sintomática.
- 7) VM, salvo en casos seleccionados de trasplante urgente.
- 8) Otras comorbilidades médicas como la DM, la HTA, la enfermedad ulcerosa péptica y la enfermedad por reflujo gastroesofágico deben ser tratadas previamente al trasplante.
- 9) Los pacientes con enfermedad coronaria deben ser sometidos a angioplastia percutánea pretrasplante o la revascularización quirúrgica durante el mismo procedimiento.

No obstante, resulta conveniente comentar que estos criterios han sufrido modificaciones a lo largo de los años, pasando alguna de las contraindicaciones absolutas a relativas.

C) El donante pulmonar

El trasplante de pulmón está limitado por el suministro de órganos donantes, superando con mucho la demanda a la oferta. La escasez de donantes de pulmón óptimos sigue siendo uno de los pilares para el éxito a corto y largo plazo de los procedimientos quirúrgicos. Solamente el 10-15% de los donantes multiórgano tienen pulmones aceptables para trasplante. La mortalidad de pacientes en lista de espera y el incremento en el número de pacientes esperando un trasplante pulmonar ha generado una necesidad desesperada de aumentar el pool de donantes.

La obtención de pulmones para trasplante viene de 4 fuentes principales:

- 1) El donante en muerte encefálica: podrá ser óptimo o marginal.
- 2) El donante vivo: trasplante de lóbulos pulmonares.
- 3) El donante en asistolia o a corazón parado.
- 4) La bipartición o split pulmonar.

Al margen de los criterios de validez del donante, siempre deben cumplirse unos criterios de compatibilidad entre donante y receptor, la compatibilidad del grupo sanguíneo ABO y el emparejamiento por tamaño (medición del perímetro torácico y de la capacidad pulmonar total ajustada a sexo y altura).

El uso de un injerto demasiado pequeño puede derivar en complicaciones secundarias a la imposibilidad del pulmón para ocupar toda la cavidad pleural.

Si el pulmón es demasiado grande, puede provocar una falta de reexpansión completa del mismo con distorsión de la anatomía y dificultad para la eliminación de las secreciones. En casos extremos, podría producir un compromiso hemodinámico por compresión cardíaca.

Una solución empleada en ocasiones, es la resección atípica del injerto para ajustar el tamaño del pulmón al espacio del que dispone.

Los receptores con enfisema, suelen caracterizarse por tener tórax más anchos y profundos que permiten aceptar pulmones donantes con mayor capacidad pulmonar a la calculada.

El donante pulmonar ideal u óptimo viene definido por unos criterios estandarizados y aceptados universalmente^[70]. Sin embargo, la escasez de órganos es la mayor limitación del trasplante pulmonar. Esto, sumado a que la lista de espera aumenta, plantea la necesidad de aumentar el pool de donantes. La ampliación de los criterios de selección (criterios extendidos) de los donantes propuesta por el grupo de Toronto^[70], donantes marginales o subóptimos, incrementa la oferta de pulmones para nuestros receptores con una supervivencia a corto y medio plazo comparables a los donantes óptimos^[71] (ver tabla 6).

Tabla 6 : *Criterios de selección de los donantes.*

Criterio de selección	Criterio estándar o ideal (donante ideal)	Criterio extendido (donante marginal)	Contraindicado
Compatibilidad ABO	Idéntica	Compatible	Incompatible
Carac donante: • Edad (años) • Fumador, paq/año • Trauma toracico • Horas de VM • Asma • Cancer	<55 <20 No <48 No No (excepto carcinomas in situ y de bajo grado cutáneos)	>55 >20 Localizado >48 Si Algunos tumores del SNC	Trauma extenso Historia de cáncer activo
Gram de esputo	Negativo	Positivo	
Oxigenación(mmHg)	>300	<300	
Radiografía tórax	Limpia	Anormalidad localizada	Infiltrados difusos
Broncoscopia	Limpia	Secreciones en vía aérea principal	Secreciones purulentas, signos de broncoaspiración

En este afán por satisfacer las necesidades de los pacientes en lista de espera, se han llevado a cabo otros modelos de donación. Para los receptores infantiles o de talla muy baja, la oferta es siempre muy pequeña. El trasplante lobar con donante vivo, es una opción llevada con éxito pero que entraña un riesgo de complicaciones para el donante. Dos donantes ceden un lóbulo inferior que se pondrá al receptor, con unos resultados satisfactorios^[72].

La utilización de un mismo pulmón para realizar un trasplante bipulmonar es otra de las técnicas desarrolladas para los receptores con mayores dificultades para encontrar un órgano debido a su talla. La bipartición o técnica de Split utilizará los 2 lóbulos de un pulmón (normalmente el izquierdo) para realizar el trasplante bipulmonar.

Cuando nos encontramos con pulmones donantes demasiado grandes para receptores pequeños puede recurrirse también a técnicas más sencillas de reducción como la resección de segmentos periféricos.

El donante a corazón parado o asistolia es un programa desarrollado en los últimos años, con gran éxito, y que cada vez cuenta con más defensores.

El hecho de que las células pulmonares estén próximas a los alveolos, hacen que exista una isquemia oxigenada que permitirá tolerar hasta dos horas de isquemia caliente después de la parada cardiorrespiratoria, pudiendo aumentar hasta cuatro si se hepariniza el donante, sin una pérdida significativa de su capacidad funcional. También se ha demostrado experimentalmente que la arteria pulmonar mantiene su función hasta 3 horas después de la muerte sin alteración de sus células musculares o la función de relajación dependiente del endotelio. Además, el enfriamiento en superficie de los pulmones permite una conservación de entre 12-24 horas^[73-75].

Según la clasificación de Maastrich, la donación a corazón parado puede clasificarse en:

- Tipo I: Fallecido antes de llegar al hospital con tiempo de asistolia conocido (donante incontrolado).

- Tipo II: Fallecido en el Hospital tras maniobras de resucitación infructuosas (donante incontrolado).

-Tipo III: Fallecido tras retirada de medidas de soporte vital en situaciones de deterioro neurológico severo e irreversible (donante controlado).

-Tipo IV: Fallecido en muerte cerebral en el que la asistolia se produce antes de proceder a la extracción (donante controlado).

La inmensa mayoría de donantes en asistolia a nivel mundial, pertenecen a la categoría "controlable". Los trabajos realizados en el Hospital Clínico San Carlos, pusieron de manifiesto la excelente calidad de los pulmones procedentes de donantes en asistolia tipo II^[76-78], que ya estamos usando en nuestro hospital.

El fallo primario del injerto constituye una de las causas más frecuentes de morbimortalidad en el postoperatorio inmediato. Suele presentarse en las primeras 72 horas, y se caracteriza por la aparición de una lesión alveolar inespecífica, edema e hipoxemia. Aunque su origen es multifactorial, principalmente se debe al daño isquemia reperusión^[79].

Para minimizar este riesgo, De Perrot y cols, proponen actuar a tres niveles: realizar una adecuada selección del órgano, mejorar la técnica de preservación y reperusión pulmonar y un adecuado manejo postoperatorio para prevenir y tratar la disfunción del injerto^[80].

Aunque la adecuada preservación pulmonar actúa a diferentes niveles, la piedra angular es la solución de preservación.

De los estudios realizados derivan, soluciones intracelulares como Euro-Collins (EC) y la Universidad de Wisconsin (UW), y soluciones extracelulares como la de Cambridge, las de dextrano bajas en potasio (Low Potassium Dextran, LPD), tipo Perfadex® (P), y Celsior (C). De todas ellas, el Perfadex® es la única elaborada para el pulmón, y hoy en día es la empleada por la mayoría de los grupos trasplantadores^[81].

Una buena preservación pulmonar incluirá prevenir el edema celular, el edema intersticial, la acidosis, la acción de los radicales libres de oxígeno y regenerar la actividad del ATP.

Durante el periodo de isquemia, los niveles de ATP descienden, inhibiéndose la actividad de la bomba ATP-asa Sodio/Potasio. Esta inhibición produce

una salida de potasio al exterior de la célula y una entrada de sodio al interior de la misma con el consecuente arrastre de agua determinando el edema celular. La composición hidroelectrolítica es lo que hará especial al Perfadex® en comparación a otras soluciones. Por un lado su baja concentración en potasio, que reduce la producción de radicales libres de oxígeno, disminuyendo la vasoconstricción pulmonar. Contiene dextrano 40, un componente coloide, osmóticamente activo, que retiene agua en el espacio intravascular, reduciendo también la agregación plaquetaria con mejora de la microcirculación pulmonar. La glucosa y rafinosa como sustrato metabólico del metabolismo aeróbico que se produce en los pulmones y previniendo la difusión de agua manteniendo mejor la integridad celular.

Aunque no existe evidencia científica, los trabajos realizados por los grandes grupos trasplantadores, comparando EC y Perfadex®, defienden el uso de este último por observarse menor incidencia de fallo primario del injerto y una mejor función pulmonar en el postoperatorio inmediato^{[79][81][82]}.

De aparición reciente está la solución de Steen. Se trata de una solución extracelular, de baja composición en potasio que reduce la formación de radicales libres. La albúmina de suero humano procura una presión oncótica normal previniendo el edema. Y el dextrano protege el endotelio de la interacción de leucocitos y de la trombogénesis^[83].

El resto de aspectos a tener en cuenta en la preservación son^[80]:

1) Aunque se desconoce con exactitud, no deben superarse tiempos de isquemia superiores a 8 horas.

2) Tampoco existe un consenso al respecto, pero se recomienda pasar unos 50ml/kg de peso de solución de preservación, a una temperatura de unos 4°C, y a una presión que no sobrepase los 20mmHg.

3) Doble preservación, anterógrada y retrógrada en la cirugía de banco .

4) La respuesta del lecho vascular a la atelectasia es la vasoconstricción pulmonar. Mantener un volumen tidal de 10ml/kg y PEEP de 5 cmH₂O, combinado con maniobras de reclutamiento previas al paso de la preservación, facilitará el lavado pulmonar.

- 5) Oxigenación $\leq$ de 50% FiO₂.
- 6) Insuflación pulmonar (presión vía aérea) 15-20 cmH₂O.
- 7) Mantener una temperatura de almacenamiento entre 4-8°C, para reducir el metabolismo celular.
- 8) El uso de corticoides como antiinflamatorio^[84] y las prostaglandinas E1 como potente vasodilatador^[85], permiten un mejor acondicionamiento del órgano donante.

Un paso más allá en la recuperación y en la preservación de órganos, son los dispositivos de perfusión pulmonar "ex vivo". Las primeras experiencias fueron publicadas por Steen^[86]. Era una "topical ECMO", a la que conectaba pulmones extraídos e inicialmente desechados por PaO₂ bajas, para reacondicionados y transformarlos en válidos para su posterior implante. La idea del "Ex Vivo Lung Perfusion" (EVLP), es simular las condiciones en vivo del pulmón donante, ventilándolo y perfundiéndolo en normotermia. El sistema "Organ Care System" de la empresa TransMedics tiene el mismo objetivo, pero es portátil, permitiendo minimizar al máximo los tiempos de isquemia fría.

Estos dispositivos, permitirían la optimización de los pulmones, con tratamientos dirigidos al problema que cada órgano presente^[87].

d) Técnica del donante pulmonar

Con el paciente en decúbito supino, con un rodillo debajo de las escápulas, se realiza la esternotomía media. Se procede a la apertura del pericardio y se abren las cavidades pleurales para la inspección y palpación pulmonar. Se descartarán contusiones, edema, atelectasias, nódulos, o patología pleural. Cuando todos los equipos han finalizado la disección, se procede a la heparinización (300 unidades/kg de heparina sódica).

La primera maniobra es el paso de las prostaglandinas (PGs)(500mg) a través de la cánula colocada en el tronco de la arteria pulmonar.

Pasadas las PGs, se comienza a pasar el Perfadex frío a 4°C (50ml/kg). No debería superarse los 20mmHg de presión en la arteria pulmonar, por lo que no debería elevarse la preservación más de 30cm sobre la arteria pulmonar. Es importante abrir la aurícula izquierda para permitir que se exanguine el donante y bañar la superficie del pulmón en suero frío.

Terminada de pasar la neumoplejia, se puede realizar la extracción pulmonar, pero para ello primero debemos realizar la cardiectomía. El paso más importante es la aurícula izquierda, debiéndonos de fijar en la salida de las venas pulmonares para dejar márgenes adecuados.

En este momento se procede a realizar la neumonectomía en bloque, manteniendo los pulmones en insuflación media al extraerlos. Los pulmones se sacarán en bloque a una mesa, para hacer la cirugía de banco. Separaremos los dos órganos, repartiendo la aurícula izquierda, la arteria pulmonar y el bronquio, y realizaremos la perfusión retrógrada por cada vena pulmonar. Se introduce cada pulmón en una bolsa con 1 litro de perfadex a 4°C. Ésta en una bolsa que contiene suero frío, y ésta sobre otra bolsa. Bien cerradas, y bien etiquetadas con el pulmón que llevan.

e) Técnica del implante

1) Trasplante unipulmonar:

La intervención deberá coordinarse al máximo con el equipo extractor para minimizar el tiempo de isquemia. El abordaje se realizará colocando al paciente en de cúbito lateral en caso de toracotomía posterolateral, o en de cúbito supino en caso de toracotomía anterior.

Se practica una neumonectomía reglada dejando un muñón amplio de arteria pulmonar, venas y bronquio.

El implante pulmonar empieza con el bronquio. Se realiza anastomosis termino-terminal pudiendo hacerse sutura continua a nivel de cara membranosa y a puntos sueltos en cara cartilaginosa o sutura continua por completo. Si existe mucha discordancia de tamaño entre bronquios puede ser necesario el telescopaje. Finalmente se recubre la anastomosis con los tejidos peribronquiales.

Se continua con la anastomosis venosa y posteriormente la anastomosis arterial con una sutura continua.

Para la reperusión del órgano se colocará al paciente en posición de Trendelenburg y se abrirá el clamp auricular para conseguir un relleno retrógrado a baja presión del circuito pulmonar. A través de la arteria se purgará el aire intravascular y el líquido de preservación. Realizado el implante, se ventila el pulmón injertado y se efectúa el cierre de la toracotomía previa colocación de drenajes pleurales pertinentes.

2) Trasplante bipulmonar:

En el caso de llevarse a cabo un trasplante bipulmonar, la técnica secuencial es la más común, y se fundamenta en realizar un doble trasplante unipulmonar en un mismo acto quirúrgico^[88].

El abordaje se realiza con el paciente en decúbito supino. Podrá realizarse a través de una toracotomía anterior bilateral con sección transversal de esternón (Clamshell), o bien una doble toracotomía anterior sin sección de esternón.

Se comenzará realizando la neumonectomía e implante del pulmón con mayor alteración funcional en base a la gammagrafía de ventilación/ perfusión. La técnica de implante es similar a la descrita en el trasplante unipulmonar, con la misma secuencia de anastomosis: bronquio, aurícula y arteria.

La reperusión del primer pulmón implantado es uno de los momentos críticos en este trasplante. La hipovolemia debida al relleno del lecho vascular pulmonar, el edema de reperusión con posible hipoxemia secundaria, y el posible paso de líquido de preservación al torrente sanguíneo podrán condicionar el devenir del resto de la intervención, por lo que deberán ser vigilados.

Una vez reperfundido se procederá al implante del segundo con la misma técnica, teniendo en cuenta que al proceder al bloqueo y clampaje arterial previo a la neumonectomía, el intercambio gaseoso y el mantenimiento hemodinámico van a depender exclusivamente del reciente pulmón trasplantado. Si se produjera hipoxemia y fracaso cardiaco será necesario entrar en circulación extracorpórea (CEC) para realizar el segundo trasplante. Si este fracaso es evidente no habrá dudas sobre la necesidad de CEC, pero a veces, antes de tomar esta decisión se debe intentar de forma repetida el clampaje dejando tiempo para la adaptación y empleando diuréticos, óxido nítrico, o drogas inotrópicas para mejorar la situación y evitar la entrada en CEC.

Tras practicar los implantes se realiza el cierre de la toracotomía con colocación de drenajes adecuados en ambas cavidades.

Conocer qué casos van a precisar CEC sería lo ideal^[89], y muchas veces puede preverse antes de la intervención por las características del paciente (por ejemplo casos hipertensión pulmonar severa), pero otras veces esto no es predecible, y todo depende de la respuesta cardiaca al clampaje y de la funcionalidad inmediata del primer pulmón trasplantado.

Así, Las principales indicaciones de entrada en by-pass en el trasplante pulmonar son:

- Hipertensión arterial pulmonar de grado moderado severo.
- Fallo moderado-severo de la función del ventrículo derecho.
- Edema de reperfusión del primer pulmón implantado con hipoxemia severa.
- Intolerancia al clampaje del segundo pulmón sin alteración funcional del primer pulmón trasplantado.
- Dificultades técnicas.

La asistencia cardiorrespiratoria en el trasplante pulmonar tiene unas características especiales. Es una ayuda, no un sustituto del corazón y los pulmones, por lo tanto, el circuito debe estar adaptado a este objetivo. Se ha publicado

mucho sobre la necesidad de CEC para llevar a cabo el trasplante pulmonar, y casi todas las series coinciden en que su uso debe estar limitado a aquellos casos con indicación, por sus peores resultados en la supervivencia, mayor riesgo de sangrado, mayor incidencia de fallo primario del injerto y por aumentar los tiempos de cirugía de intubación orotraqueal y estancia en UCI^[90].

En un intento por mejorar estos resultados, algunos grupos comenzaron a usar la membrana de oxigenación extracorpórea (ECMO) intraoperatoriamente. Desde que en 1978 se publicara su uso por primera vez como tratamiento del fallo primario del injerto, su indicación se ha ampliado como puente al trasplante. La versión intraoperatoria del ECMO nos permite realizar una asistencia ventilatoria (ECMO veno-venoso) o ventilatoria y hemodinámica (ECMO veno-arterial). Usado en las mismas situaciones que la CEC, la ECMO, nos va a permitir usar dosis de anticoagulación más bajas, evitar el hiperaflujo pulmonar al realizar el desclampaje y continuar con ella en el postoperatorio, con unos resultados comparables a la CEC pero con menor tasa de complicaciones^[91, 92].

f) Factores asociados a la morbi-mortalidad

En el postoperatorio inmediato, el fallo primario del injerto es la complicación que más aumenta la mortalidad temprana en el trasplante pulmonar^[93].

La ISHLT, define la disfunción primaria del injerto como un síndrome que ocurre típicamente en las primeras 72 horas postrasplante y se caracteriza por un daño alveolar no específico, edema pulmonar e hipoxemia. El espectro clínico varía desde hipoxemia leve e infiltrados radiológicos en Rx de tórax, hasta un cuadro equiparable al distrés respiratorio del adulto con fallo respiratorio que requiere ventilación mecánica y terapia farmacológica, o incluso la necesidad de ECMO. Los parámetros utilizados para definir la disfunción primaria del injerto

son el cociente $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, y la aparición de infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax. En base a esto se estableció una clasificación por grados (0-3) que viene representada en la tabla 7, en la que también se incluye el tiempo en horas en que se desarrolla^[94].

Tabla 7. *Clasificación de la disfunción primaria del injerto.*

Grado	Requerimientos
Grado 0	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 300$ y Rx Tórax normal
Grado 1	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 300$ e infiltrados difusos en Rx tórax
Grado 2	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ entre 200 y 300
Grado 3	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$

Los factores de riesgo son muchos, incluyendo la edad del donante, el tiempo de isquemia, tiempo de ventilación mecánica, uso de CEC, transfusiones sanguíneas, la presencia de hipertensión pulmonar y su prevención es muy importante, por el efecto que tiene sobre la supervivencia en los primeros 30 días, y a largo plazo con el desarrollo de bronquiolitis obliterante.

El tratamiento va dirigido a evitar la excesiva administración de fluidos, ventilación mecánica si precisa con una aproximación de “ventilación protectora”, uso de medicación como óxido nítrico, prostaglandinas, surfactante, etc. y en el caso de disfunción grave se optará por el uso de ECMO o incluso el re-trasplante^[95-97].

La hemorragia en las primeras horas en UCI, es un factor de mortalidad precoz postrasplante, que requerirá reintervención quirúrgica para su resolución. Esta situación se ve favorecida por el uso de CEC, la necesidad de una neumolisis extensa del pulmón nativo, o defectos en las suturas vasculares.

A nivel vascular, las 2 complicaciones mas importantes junto con el sangrado, son:

1) La trombosis o estenosis de venas pulmonares que puede ser fuente de accidentes cerebrovasculares o llegar a derivar al desarrollo de gangrena pulmonar, con evolución a sepsis y pérdida del pulmón afecto. Cursa con un edema refractario al tratamiento médico. Requiere diagnóstico diferencial con el fallo primario del injerto, rechazo agudo o disfunción miocárdica. Si no existe riesgo de sangrado, el paciente puede beneficiarse de terapia anticoagulante o fibrinolítica. Pero ante situaciones de hipoxemia refractaria e inestabilidad hemodinámica precisará una actuación urgente con reintervención quirúrgica para resolver el problema técnico. En ocasiones, la única opción terapéutica es la lobectomía o el retrasplante.

2) La estenosis o acodamiento arteria pulmonar (Kiking), es poco frecuente, pero puede llegar a generar una hipoperfusión del pulmón afecto. El diagnóstico suele hacerse por eco transesofágica o angiografía, que permite además el tratamiento con dilatación neumática y endoprótesis, pudiendo llegar a requerir corrección quirúrgica.

A nivel de la vía aérea, las complicaciones que pueden desarrollarse pueden ser necróticas u obstructivas^[98]. Las necróticas son característicamente precoces con dehiscencia y aparición de fístulas (bronco-pleural; bronco-mediastínica; bronco-arterial) y debidas al defecto de vascularización. Las dehiscencias pequeñas con poca repercusión clínica pueden tratarse de forma conservadora a la espera de la cicatrización espontánea con un drenaje torácico, mientras que si la clínica es florida con neumotórax irreexpandible, incapacidad para la ventilación, neumomediastino, mediastinitis, sepsis, etc, seguramente necesitará reintervención quirúrgica urgente o incluso retrasplante. Otra actitud en estos pacientes sería adoptar medidas conservadoras como la colocación de stents endobronquiales^[98].

La fístula bronco-pleurales podrán tratarse con drenaje torácico si se consigue la reexpansión completa, si no, seguramente precisarán reintervención o colocación de prótesis. La fístula bronco-mediastínica pueden generar un cua-

dro de mediastinitis que debe ser tratado urgentemente, o también pueden generar cámaras mediastínicas estancas que podrán ser asintomáticas, o convertirse en fondos de saco que generen infecciones de repetición. En este caso se necesitará también una reintervención. La fístula bronco-pulmonar es letal en la mayoría de los casos dado el cuadro de hemoptisis masiva que genera.

Las complicaciones obstructivas se traducen principalmente en estenosis, y suelen ser más tardías. Estas complicaciones se manifiestan principalmente como obstrucción mecánica (estenosis) o dinámica (broncomalacia). La estenosis podrá ser a nivel de la anastomosis, o fuera del nivel de la misma (es típica la afectación del bronquio intermediario evanescente)^[99], al igual que la broncomalacia. En su tratamiento los pilares básicos serán la dilatación y la colocación de stents. En el caso de no responder a estos tratamientos el siguiente paso será optar por broncoplastias, resecciones pulmonares (lobectomía, neumonectomía), o el trasplante.

A pesar del tratamiento profiláctico antibiótico, la infección pulmonar lidera las principales causas de morbilidad. Al estar en contacto con el exterior, el pulmón es más susceptible a la agresión de agentes externos, pero además, otros factores favorecen la infección como la inmunosupresión, la denervación de pulmón trasplantado con depresión del reflejo tusígeno, la abolición del reflejo mucociliar y la interrupción del drenaje linfático. La neumonía puede ser adquirida desde el pulmón donante, el pulmón nativo contralateral en los TUP, los senos paranasales, vías aéreas superiores, o provenir del exterior. Según el agente causal pueden ser bacterianas, víricas o fúngicas.

Para minimizar este problema, los pacientes trasplantados, por protocolo, llevan tratamiento profiláctico para los gérmenes aislados tanto en donante como en receptor, y si no se ha hecho cultivo, se aplicará antibioterapia empírica. Nosotros usamos piperacilina tazobactam. La profilaxis para pneumocistis, CMV y hongos, también será necesaria. Nuestros trasplantados llevarán cotrimoxazol de por vida, y ganciclovir o itraconazol/anfotericina nebulizada cuando el donante o receptor presenten infección por citomegalovirus.

Durante la disección puede producirse una lesión iatrogénica del nervio frénico que condicionara una parálisis diafragmática que retrasará la extubación y condicionará la función del injerto^[100].

Existe un gran cajón de sastre de complicaciones generales que pueden acompañar al trasplantado de pulmón. Se pueden destacar la hipotensión e inestabilidad hemodinámica, arritmias cardíacas, la hipertensión pulmonar (por reestructuración de la circulación pulmonar), el tromboembolismo pulmonar, la insuficiencia renal aguda (generalmente es multifactorial con factores como las variaciones del flujo plasmático renal durante la cirugía, sangrados, drogas nefrotóxicas utilizadas, etc), el accidente cerebral vascular (además de fenómenos aterotrombóticos, otras dos causas embólicas únicas en estos pacientes deben ser tenidas en cuenta: embolismo aéreo por fallo en la evacuación del aire del árbol vascular pulmonar durante la reperfusión y formación de trombos a nivel de la anastomosis auricular) , coagulopatía, miopatía, etc.

Las complicaciones abdominales merecen una mención aparte por la elevada mortalidad que asocian. Las más destacadas son la gastroparesia, el íleo prolongado, la isquemia intestinal, colitis, perforación de colon y colelitiasis /colecistitis. En muchos casos van a requerir intervenciones quirúrgicas de urgencia y dada la repercusión que estas complicaciones pueden tener en el trasplantado pulmonar, es preferible mantener una actitud agresiva en el tratamiento anticipándose ante la sospecha de abdomen agudo^[101].

La toxicidad farmacológica viene derivada del amplio abanico de efectos secundarios que presentan los inmunosupresores. Normalmente bastará con ajustar las dosis, pero en ocasiones obligarán a sustituir el medicamento.

Desarrollo de procesos malignos. La aparición de cáncer de pulmón se ha descrito sobre todo en pacientes con EPOC o fibrosis pulmonar, a los que se les ha realizado un trasplante unipulmonar. La tendencia es a aparecer en el pul-

món nativo, y rara vez en el donante, por los estrictos controles que pasan en la selección de donantes. El uso de inmunosupresores potencia la aparición de los mismos y su progresión es rápida y casi siempre fatal^[102, 103].

En los pacientes trasplantados pulmonares la neoplasia más frecuente, tras los tumores cutáneos, son los trastornos linfoproliferativos. La enfermedad proliferativa postrasplante se aplica a un espectro de respuestas proliferativas anormales de linfocitos B, que pueden ir desde una hiperplasia policlonal benigna a los más comúnmente encontrados linfomas malignos. Su incidencia global aproximada es del 4,9% y en su etiopatogenia se ven implicados dos factores principales, la infección por el virus de Epstein-Barr y el uso de fármacos inmunosupresores. El tratamiento inicial se basa en la reducción de la inmunosupresión para permitir la restauración parcial de la inmunidad del huésped contra el VEB, aunque hay un elevado riesgo de desarrollo de rechazo agudo o crónico. El uso de Rituximab ha ofrecido buenos resultados, y es una opción en pacientes con linfomas más agresivos, o aquellos que no toleran la reducción de inmunosupresión. La quimioterapia estándar se emplea en casos refractarios, pero la neutropenia asociada es poco tolerada por un paciente ya inmunodeprimido^[104].

Otro aspecto importante es el rechazo que se ha clasificado en 3 grupos:

Rechazo hiperagudo, se trata de un rechazo humoral que ocurre en las primeras 24 horas, mediado por anticuerpos anti HLA del receptor preformados frente al HLA del donante. Si estos anticuerpos anti HLA son detectados en el potencial receptor, deben de evitarse los correspondientes HLA en el donante^[105].

Rechazo agudo, es la forma más frecuente de rechazo. Está mediado por linfocitos tipo B del receptor al órgano trasplantado. La mayoría se concentran en los primeros meses del trasplante, y sobre todo en las primeras cuatro semanas, y es muy raro que condicione un fallo del injerto con las terapias inmunosupresoras actuales. La tabla 8 representa la clasificación del rechazo agudo según su diagnóstico anatomopatológico.

Tabla8: *Clasificación anotomopatológica del rechazo agudo.*

Grado	Descripción	Nomenclatura
0	No infiltrado linfocítico	No rechazo.
A	Infiltrado linfocítico focal (perivascular o intersticial) sin necrosis miocítica.	A1: mínimo A2: leve. A3: moderado. A4: severo.
B	Infiltrado linfocítico en la vía aérea. Factor de riesgo de bronquiolitis obliterante.	B1: mínimo. B2: leve. B3: moderado. B4: severo.
C	Fibrosis concéntrica de la submucosa de la vía aérea, que condiciona su obstrucción.	Bronquiolitis obliterante.
D	Fibrosis de la íntima de arterias y vena.	Rechazo crónico vascular.

Rechazo crónico, puede afectar a la vía aérea (bronquiolitis obliterante), a la vascularización pulmonar (ateroesclerosis), o a ambos. Histológicamente se produce un cambio fibrótico del parénquima que va cerrando las estructuras tubulares del órgano, y que se manifiesta principalmente como bronquiolitis obliterante. Clínicamente se asocia a una caída progresiva del FEV1. Ante estos hallazgos, en ausencia de otra causa, y sin datos histológicos, diagnosticaremos al paciente de síndrome de bronquiolitis obliterante^[106]. El diagnóstico de bronquiolitis obliterante nos lo dará la histología, es por ello que se debe realizar una biopsia transbronquial ante la sospecha diagnóstica.

Con el objeto de identificar mejor a los pacientes que estaban desarrollando rechazo crónico, la ISHLT en 1993^[107] definió el síndrome de bronquiolitis obliterante (BOS) como la caída de la función pulmonar respecto a la media de los dos valores más altos de FEV1 habiéndose descartado otras causas en las últimas 3 semanas. En 2002^[108] se modificaron los criterios del BOS permitiendo clasificarlo del siguiente modo.

Tabla9: <i>Clasificación del Síndrome de bronquiolitis obliterante.</i>	
BOS 0	VEMS > 90% del basal y FEF ₂₅₋₇₅ > 75% del basal
BOS 0p	VEMS 81-90% del basal y/o FEF ₂₅₋₇₅ ≤ 75% del basal
BOS 1	VEMS 66-80% del basal
BOS 2	VEMS 51-65% del basal
BOS 3	VEMS ≤ 50% del basal

Con vistas a minimizar en la medida de lo posible el riesgo de rechazo, se utiliza el tratamiento inmunosupresor en dos etapas. La primera o de inducción, comienza en el postoperatorio inmediato, y tratará de evitar el desarrollo de rechazo agudo. La etapa de mantenimiento, va a continuación, será de por vida, y luchará contra el rechazo crónico.

La terapia inmunosupresora elegida variará según la experiencia de cada centro, pero normalmente consiste en una triple terapia formada por corticoides más un inhibidor de la calcineurina (Ciclosporina A/Tacrolimus) y un inhibidor de la síntesis de purinas (micofenolato mofetilo/ azatioprina). Los anticuerpos monoclonales (Basiliximab/Daclizumab) o los inhibidores de la m Tor (Sirolimus/ Everolimus), se reservan para situaciones en las que no se puedan usar los otros^[109]. El objetivo es actuar a nivel de la activación de linfocitos T con la menor dosis para minimizar los efectos secundarios. En nuestro grupo usamos corticoides, ciclosporina o tacrolimus y azatioprina o micofenolato en los últimos años.

13 Seguimiento postrasplante

El seguimiento lo realizará cada centro según su propio protocolo, con el fin de prevenir las complicaciones o diagnosticarlas lo más precozmente. La realización de espirometrías seriadas, nos permitirá detectar caídas del FEV1 de un 10-15% que deberá ponernos en alerta ante potenciales problemas^[110].

La realización de biopsias transbronquiales estaría justificada ante la sospecha de rechazo o de infección. Si bien, una biopsia negativa no excluye la existencia de rechazo, no estaría muy justificada la realización sistemática de este procedimiento^[111].

—○ JUSTIFICACIÓN

Justificación del estudio

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un problema sanitario de primera magnitud, colocada en la actualidad como una de las principales causas de fallecimiento a nivel mundial. Además de por su elevada prevalencia, esta enfermedad es también importante desde el punto de vista de la morbi-mortalidad que asocia, así como por el enorme impacto socio- económico que conlleva.

A pesar de los constantes avances y actualizaciones en el tratamiento de la enfermedad, la EPOC es una de las pocas enfermedades crónicas que han sufrido un aumento de la mortalidad en los últimos años.

El trasplante pulmonar (TP) se ha considerado en las últimas décadas una alternativa terapéutica en los pacientes en fases terminales de la enfermedad que ha permitido reincorporar a una vida activa a enfermos que presentaban una esperanza de vida presumiblemente inferior a dos años.

El programa de trasplante pulmonar de nuestro centro comenzó su andadura en 1997. Desde su nacimiento obligó a la creación de protocolos médicos y quirúrgicos con el fin de conseguir la estandarización del procedimiento y conseguir los mejores resultados posibles. Con el paso de los años el programa ha ido adquiriendo experiencia y madurez, alcanzando el reconocimiento en el año 2008, cuando se designó como Centro, Servicio, Unidad de Referencia (CSUR), acreditación que sólo presentan otros 5 hospitales en España.

Por este motivo, después de 17 años de programa, nos planteamos analizar los resultados que el TP ofrece a nuestros pacientes con EPOC por tratarse de la indicación más frecuente. Analizaremos la supervivencia en base a nuestra propia experiencia, así como qué factores influyen en el pronóstico para intentar así identificar aquellos pacientes que se podrían beneficiar de un TP.

—○ OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Objetivos del estudio

Los objetivos del presente trabajo, además de revisar los resultados del trasplante de pulmón en la EPOC en nuestro grupo de trasplante, pretenden analizar la rentabilidad del procedimiento en términos de supervivencia.

Nos ayudará a comparar la evolución de nuestros pacientes con los de otros grupos trasplantadores, permitiéndonos realizar una autocrítica a modo de auditoría.

Por otro lado, podremos conocer la situación en la que se encuentra a nivel de resultados nuestro programa, y nos permitirá analizar los posibles aspectos de mejora.

Con el objeto de realizar este análisis de supervivencia, se pretendió identificar y confirmar los factores de riesgo relacionados con el receptor, con el donante, con el acto quirúrgico y con los datos de laboratorio y evolutivos del trasplante de pulmón.

Dichos objetivos se enmarcaron para la población de enfermos sometidos a TP en la comunidad autónoma de Cantabria.

Objetivos principales:

- 1) Analizar la supervivencia de los pacientes diagnosticados de EPOC trasplantados en nuestra serie.
- 2) Identificar los factores de riesgo de mortalidad que van asociados al trasplante pulmonar.

Objetivos secundarios:

- 1) Comparar nuestros resultados con las grandes series nacionales e internacionales de referencia, y con lo publicado en la literatura.
- 2) Identificar aspectos susceptibles de mejora con el propósito de conseguir una mejoría de los resultados del programa.

—○ MATERIAL Y MÉTODOS

1 Diseño del estudio

Serie estudiada. Criterios de inclusión

Se ha incluido en el estudio a todos los pacientes con diagnóstico de enfisema pulmonar y déficit de alfa-1-antitripsina a los que se les realizó un trasplante pulmonar en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla entre el 29 de Marzo de 1997 y el 31 de Diciembre del 2011.

Durante el periodo definido se han realizado 133 trasplantes pulmonares. No se ha excluido a ningún paciente del estudio.

Fuente de información

Se revisaron retrospectivamente los hallazgos clínicos, analíticos y evolutivos de los pacientes, a partir de las historias clínicas del hospital y de los registros de la coordinación de trasplantes en lo referente a los datos de donación. Se revisaron datos de informes clínicos de los Servicios de Neumología, Cirugía Torácica y Medicina Intensiva, las hojas de evolución de la historia clínica médica, las hojas de recogida del acto quirúrgico y anestésico y de las diferentes determinaciones analíticas.

Extracción y preservación pulmonar

Todas las extracciones pulmonares fueron llevadas a cabo según la técnica quirúrgica estándar. Para la preservación, a todos los donantes se les administró heparina sódica (3mg/kg) y prostaglandina E1 previa a la perfusión de la solución de preservación. En las extracciones realizadas entre

1997-2001 se utilizó como solución de preservación Euro-Collins, instilándose un volumen de 50 ml/kg con una presión de infusión entre 15-20 mmHg a través de la arteria pulmonar (anterógrada) y a través de las venas pulmonares (retrógrada) en cirugía de banco. En el periodo 2002-2011 la solución empleada fue Perfadex, perfundida de la misma manera que la anterior. Tan sólo en un paciente se utilizó una solución de preservación diferente a las anteriores, Celsior. Durante el traslado todos los pulmones se mantuvieron insuflados al 50% y en un baño de la solución de preservación correspondiente a 4°C, envueltos por separado de forma estéril.

Características técnicas quirúrgicas

Los trasplantes fueron realizados por el equipo quirúrgico y anestésico de trasplante de pulmón del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Todos los trasplantes bipulmonares fueron llevados a cabo por la técnica secuencial y se realizó el abordaje quirúrgico mediante incisión tipo Clamshell, hasta el año 2007 que se optó por la doble toracotomía anterior sin sección esternal. En los trasplantes unipulmonares se utilizó la toracotomía posterolateral estándar, hasta el año 2007 que comenzó a emplearse la toracotomía anterior. En todos los implantes la secuencia de anastomosis fue siempre la misma: bronquio, aurícula y arteria. La anastomosis bronquial fue termino-terminal evitando el telescopaje (a no ser que hubiera discordancia importante de tamaño entre los bronquios) y no se emplearon técnicas de protección de la sutura tipo colgajos hasta Diciembre de 2010, cuando se empezó a poner grasa mediastínica sobre la anastomosis bronquial.

Cuidados perioperatorios

Los cuidados perioperatorios y el seguimiento fueron llevados a cabo por los servicios de Neumología, Cirugía Torácica, Anestesia y Cuidados Intensivos de este mismo Centro, con la colaboración de otras unidades (Radiología, Microbiología, Anatomía Patológica, Enfermedades Infecciosas, etc.).

Una vez finalizada la intervención, todos los pacientes trasplantados fueron trasladados desde el quirófano a la Unidad de Cuidados Intensivos, sedoanalgesiados, con intubación orotraqueal y conexión a ventilación mecánica. En dicha unidad, se continuó con los cuidados iniciales y el weaning (destete del respirador), hasta su extubación y tolerancia a la ventilación espontánea o apoyada. Superada esta etapa se siguieron los controles y tratamientos en planta de hospitalización hasta el alta domiciliaria.

El seguimiento de cada paciente prosiguió de forma periódica en consultas externas de este mismo hospital.

La inmunosupresión se llevó a cabo según un régimen triple establecido en los protocolos de trasplante pulmonar. Los fármacos inmunosupresores utilizados fueron Ciclosporina versus Tacrolimus; Azatioprina versus Micofenolato mofetil y corticoides. En los primeros años del programa la tendencia fue al uso de ciclosporina asociada a azatioprina y corticoides, a partir del 2002 la azatioprina fue prácticamente sustituida por el Micofenolato mofetilo, y la elección de ciclosporina versus tacrolimus fue decisión del clínico en base a las características del paciente y efectos secundarios. Los corticoides fueron siempre el tercer pilar del régimen inmunosupresor.

La profilaxis infecciosa se establecía de rutina perioperatoriamente con antibióticos de amplio espectro (principalmente piperazilina-tazobactam), siendo ajustados posteriormente en base a los cultivos obtenidos de los pulmones donantes durante el implante y a los cultivos del receptor. La profilaxis contra *Pneumocystis jirovecii* se llevó a cabo con cotrimoxazol desde el primer día posttrasplante, y la profilaxis contra citomegalovirus se realizó, en función de la correlación de la serología entre donante y receptor, con ganciclovir.

El manejo y tratamiento de infecciones bacterianas y fúngicas se llevó a cabo de forma dirigida según los resultados de los cultivos y antibiogramas.

Recogida de datos

Se utilizó una hoja de recogida de datos con el fin de facilitar la posterior introducción de los mismos en una base de datos informática (Microsoft Access) y posterior procesamiento estadístico.

2 Definición de variables a estudio

Variables demográficas, clínicas y funcionales del receptor:

- **Sexo:** Varón o mujer.
- **Edad:** Edad del paciente en la fecha en que se efectuó el trasplante, contabilizada de forma discreta en años cumplidos.
- **Enfermedad de base:** Enfermedad causa del trasplante pulmonar. Variable cualitativa nominal dividida en grupos: enfisema pulmonar y déficit de alfa-1-antitripsina.
- **Índice BODE:** Predictor de mortalidad al año de los pacientes con EPOC obtenido durante el estudio pretrasplante. Variable cuantitativa discreta y estudiada como dicotómica al definir un punto de corte en 7. Según el trabajo de Celli y cols^[51], la puntuación BODE se obtiene al aplicar los criterios de la siguiente tabla.

Tabla10: *Cálculo del índice BODE.*

Variable	Puntuación			
	1	2	3	4
FEV1 (% del predicho)	> 65	54-64	36-49	≤ 35
Distancia caminada en test 6 minutos marcha (m)	≥ 350	250-349	150-249	≤ 149
Grado de disnea	0-1	2	3	4
IMC	> 21	< 21		

- **Walking test:** Valor en metros de la prueba realizada en el estudio preoperatorio del receptor que consiste en medir la distancia máxima que el paciente puede recorrer en seis minutos. Variable expresada como cuantitativa continua y como cualitativa ordinal según valores <100 metros; 101-300 metros y >300 metros.
- **Año de trasplante:** Fecha de realización del acto quirúrgico de implantación del órgano donado.
- **Albúmina:** Valor en mg/dl de la determinación de laboratorio efectuada en el estudio preoperatorio del receptor. Variable estudiada como cuantitativa continua y como dicotómica al establecer un punto de corte en 3 mg/dl.
- **Pre-albúmina:** Valor en mg/dl de la determinación de laboratorio efectuada en el estudio preoperatorio del receptor. Variable estudiada como cuantitativa continua y como dicotómica al definir un punto de corte en 18 mg/dl.
- **Situación de alarma cero:** Variable cualitativa dicotómica (sí/no). Se consideraron pacientes en esta situación aquellos que estando incluidos previamente en lista de espera, precisan de asistencia ventilatoria mecánica invasiva, o pacientes diagnosticados de hipertensión pulmonar primaria que se encuentren hospitalizados y en situación de urgencia vital. Afirmativo sólo en el caso de que el acto quirúrgico se realizase en dicha situación de emergencia.
- **Uso previo de corticoides:** Variable cualitativa dicotómica (sí/no). Afirmativo en el caso de que el receptor hubiese estado en tratamiento corticoideo en el periodo de seis meses previo al trasplante de manera ininterrumpida.
- **Uso previo de antidepresivos:** Variable cualitativa dicotómica (sí/no). Afirmativo en el caso de que el receptor hubiese estado en tratamiento con terapia antidepresiva en el periodo de seis meses previo al trasplante de manera ininterrumpida.

- **Osteoporosis:** Variable cualitativa dicotómica (sí/no). Afirmativo en el caso de presentar un valor de densidad de masa ósea inferior a -2,5 desviaciones estándar en la escala T en el estudio preoperatorio del receptor, medido mediante densitometría ósea en el cuello femoral.

Variables demográficas, clínicas y funcionales del donante:

- **Sexo:** Varón o mujer.
- **Edad:** Edad del donante en la fecha que se efectuó la extracción del órgano. Contabilizada de forma discreta en años cumplidos.
- **Causa de muerte:** Diagnóstico fundamental que propició la muerte del donante. Variable cualitativa nominal estableciendo 4 grupos: traumatismo craneoencefálica (TCE); hemorragia cerebral (HIC); anoxia postparada cardiorrespiratoria y otras.
- **PaO₂/FiO₂ del donante:** Cociente entre la presión arterial de oxígeno y la concentración inspiratoria de oxígeno medida tras el diagnóstico de muerte encefálica del donante, estando el donante con intubación oro-traqueal, conectado a ventilación mecánica, fracción inspirada de oxígeno del 100% y una presión espiratoria pulmonar (PEEP) de 5 cmH₂O al menos durante 5 minutos. Valor medido en mmHg. Variable estudiada como cuantitativa continua y como cualitativa ordinal según cuartiles.
- **Horas de ventilación mecánica:** número de horas que el donante permaneció conectado a ventilación mecánica hasta la extracción de los órganos. Variable estudiada como cuantitativa continua y como cualitativa ordinal según intervalos de tiempo: menos de 24 horas; de 24 horas a 7 días; más de 7 días.
- **Hábito de tabaquismo:** Variable cualitativa dicotómica (sí/no). Afirmativo en el caso que la historia clínica del donante registrase dicha variable. Al ser todos donantes óptimos en el caso de ser afirmativo el valor se considera < 20 paquetes-año.

- **Antigenemia frente a citomegalovirus:** Situación de compatibilidad en la antigenemia frente al citomegalovirus (CMV) entre el donante y el receptor. Variable cualitativa nominal estableciendo 4 grupos: donante y receptor con positividad para CMV; donante y receptor con negatividad frente al CMV; donante con positividad frente al CMV y receptor con negatividad y donante con negatividad frente al CMV y receptor con positividad. Tendremos en cuenta cuando el donante es positivo para CMV y el receptor negativo, que es la situación que cambiaría nuestra actitud terapéutica.

Variables dependientes del acto quirúrgico:

- **Tipo de trasplante:** Variable nominal dicotómica con 2 posibilidades: unipulmonar o bipulmonar.
- **Tiempo en lista de espera:** Tiempo en días desde que el paciente es incluido en lista de espera hasta que se le realiza el trasplante. Variable estudiada como cuantitativa continua.
- **Tiempo de cirugía:** Tiempo en minutos transcurrido desde el inicio de la cirugía (inicio de la toracotomía) hasta la finalización del acto quirúrgico (cierre de la toracotomía). Recogido de la hoja de circulante de quirófano. Variable estudiada como cuantitativa continua y como cualitativa nominal dicotómica (tiempo mayor o menor de 360 minutos)
- **Tiempo de isquemia del primer pulmón:** Tiempo, medido en minutos, transcurridos desde el momento de la extracción del órgano hasta su implantación en el receptor. Variable estudiada como cuantitativa continua y como cualitativa nominal dicotómica (tiempo mayor o menor de 360 minutos).
- **Tiempo de isquemia del segundo pulmón:** Tiempo, medido en minutos, transcurridos desde el momento de la extracción del órgano hasta su implantación en el receptor. Variable estudiada como cuantitativa continua y como cualitativa nominal dicotómica (tiempo mayor o menor de 360 minutos).

- **Uso de circulación extracorpórea:** Variable cualitativa dicotómica (sí/no). Afirmativo en el caso de haber necesitado soporte de by-pass durante el trasplante pulmonar.
- **Líquido de preservación:** Variable cualitativa nominal estableciendo 3 grupos según el tipo de solución de preservación utilizada: Eurocollins, Perfadex u otros.

Variables clínicas y de laboratorio al ingreso en UCI:

- **Tensión arterial sistémica sistólica al ingreso en UCI:** Valor medio obtenido en la primera hora de estancia en UCI, medido en mmHg, mediante monitorización invasiva con catéter arterial. Variable estudiada como cuantitativa continua y como cualitativa ordinal según la gradación: menor de 100 mmHg; entre 100 y 150 mmHg y mayor de 150 mmHg.
- **Tensión arterial sistémica diastólica al ingreso en UCI:** Valor medio obtenido en la primera hora de estancia en la UCI, medido en mmHg, mediante monitorización invasiva con catéter arterial. Variable estudiada como cuantitativa continua y como cualitativa ordinal según la gradación: menor de 60 mmHg, entre 61 y 80 mmHg y mayor de 80 mmHg.
- **Tensión pulmonar sistólica al ingreso:** Valor medio obtenido en la primera hora de estancia en la UCI, medido en mmHg, mediante monitorización invasiva con catéter de Swan-Ganz. Variable estudiada como cuantitativa continua y como cualitativa ordinal según cuartiles.
- **Tensión pulmonar diastólica al ingreso:** Valor medio obtenido en la primera hora de estancia en la UCI, medido en mmHg, mediante monitorización invasiva con catéter de Swan-Ganz. Variable estudiada como cuantitativa continua y como cualitativa ordinal según cuartiles.
- **PaO₂/FiO₂ al ingreso en UCI:** Cociente entre la presión arterial de oxígeno y la concentración inspiratoria de oxígeno medida en el momento del ingreso en UCI, en mmHg. Variable estudiada como cuantitativa con-

tinua y como cualitativa ordinal según grupos: <100mmHg; 101-200 mmHg; 201-300 mmHg; >300 mmHg.

- ***PaO₂/FiO₂ a las 12 horas de ingreso en UCI:*** Cociente entre la presión arterial de oxígeno y la concentración inspiratoria de oxígeno medida a las 12 horas del momento del ingreso en UCI, medida en mmHg. Variable estudiada como cuantitativa continua y como cualitativa ordinal según grupos: <100mmHg; 101-200 mmHg; 201-300 mmHg; >300 mmHg.
- ***PaO₂/FiO₂ a las 24 horas de ingreso en UCI:*** Cociente entre la presión arterial de oxígeno y la concentración inspiratoria de oxígeno medida a las 24 horas del momento de ingreso en UCI, medida en mmHg. Variable estudiada como cuantitativa continua y como cualitativa ordinal según grupos: <100mmHg; 101-200 mmHg; 201-300 mmHg; >300 mmHg.
- ***Hematocrito al ingreso:*** Registro obtenido de la primera determinación analítica durante su ingreso en UCI. En ningún caso tiempo superior a la hora. Valor medido en % de hematíes en sangre. Variable estudiada como cuantitativa continua y como cualitativa dicotómica estableciendo un punto de corte en $< \text{ o } \geq$ del 30%.
- ***Hemoglobina al ingreso en UCI:*** Registro obtenido de la primera determinación analítica durante su ingreso en UCI. En ningún caso tiempo superior a la hora. Valor medido en mg/dL en sangre. Variable estudiada como cuantitativa continua y como cualitativa dicotómica estableciendo un punto de corte en $\leq \text{ o } > 9\text{mg/dl}$.
- ***Glucemia al ingreso:*** Registro obtenido de la primera determinación analítica durante su ingreso en UCI. En ningún caso tiempo superior a la hora. Valor medido en mg/dl en sangre. Variable estudiada como cuantitativa continua.
- ***Creatinina al ingreso:*** Registro obtenido de la primera determinación analítica durante su ingreso en UCI. En ningún caso tiempo superior a la hora. Valor medido en mg/dL en sangre. Variable estudiada como cuantitativa continua y como cualitativa dicotómica estableciendo un punto de corte en $\leq \text{ o } > 1,5 \text{ mg/dl}$.

- **Urea al ingreso en UCI:** Registro obtenido de la primera determinación analítica durante su ingreso en UCI. En ningún caso tiempo superior a la hora. Valor medido en mg/dL en sangre. Variable estudiada como cuantitativa continua y como cualitativa dicotómica estableciendo un punto de corte en $\leq$ o $>$ 50 mg/dl.
- **Sodio al ingreso:** Registro obtenido de la primera determinación analítica durante su ingreso en UCI. En ningún caso tiempo superior a la hora. Valor medido en mEq/dl en sangre. Variable estudiada como cuantitativa continua y como cualitativa ordinal estableciendo puntos de corte en: <135 mEq/L; 135-145 mEq/L; >145 mEq/L.
- **Potasio al ingreso:** Registro obtenido de la primera determinación analítica durante su ingreso en UCI. En ningún caso tiempo superior a la hora. Valor medido en mEq/dL en sangre. Variable estudiada como cuantitativa continua y como cualitativa dicotómica estableciendo un punto de corte en $\leq$ o $>$ 3 mEq/L
- **Actividad de protrombina al ingreso:** Registro obtenido de la primera determinación analítica durante su ingreso en UCI. En ningún caso tiempo superior a la hora. Valor medido en %. Variable estudiada como cuantitativa continua y como cualitativa dicotómica estableciendo un punto de corte en $<$ o $\geq$ del 60%.

Variables evolutivas en UCI:

- **Régimen inmunosupresor empleado:** régimen inmunosupresor propuesto para conseguir la inmunosupresión en el periodo postoperatorio. Se establecen 2 grupos en función del uso de Ciclosporina versus Tacrolimus.
- **Necesidad de transfusión de concentrado de hematíes en las primeras 24 horas pos-trasplante:** Variable cualitativa dicotómica (sí/no) según si precisó o no transfusión de concentrados de hematíes durante el acto quirúrgico y/o en el postoperatorio inmediato (considerado este las primeras 24

horas tras el acto quirúrgico).

- **Necesidad de transfusión de plasma fresco congelado en las primeras 24 horas pos-trasplante:** Variable cualitativa dicotómica (sí/no), según si precisó o no transfusión de plasma fresco congelado durante el acto quirúrgico y/o en el postoperatorio inmediato (considerado este las primeras 24 horas tras el acto quirúrgico).
- **Uso de inotrópicos durante las primeras 72 horas postrasplante:** Variable cualitativa dicotómica (sí/no), según si precisó o no inotrópicos en los primeros 3 días inmediatos al trasplante.
- **Uso de óxido nítrico dentro de las primeras 72 horas postrasplante:** Variable cualitativa dicotómica (sí/no), según si precisó o no óxido nítrico en las primeras 72 horas tras el trasplante.
- **Uso de prostraglandinas dentro de las primeras 72 horas postrasplante:** Según si precisó o no prostraglandinas en las primeras 72 horas tras el trasplante.
- **Necesidad de técnicas de reemplazo renal:** Variable cualitativa dicotómica (sí/no), según si precisó o no hemofiltración durante su estancia en UCI.
- **Necesidad de cirugía por sangrado en el postoperatorio inmediato:** Variable cualitativa dicotómica (sí/no). Afirmativo en el caso de necesitar nueva intervención quirúrgica por sangrado incoercible.
- **Disfunción primaria del injerto (DPI):** Variable cualitativa dicotómica (sí/no). Afirmativa en el caso de presencia de infiltrados pulmonares difusos radiológicos dentro de las primeras 48-72 horas postrasplante, asociado a un valor del cociente $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ menor de 200 mmHg bien al ingreso, a las 12 o a las 24 horas. descartándose otras causas que los justifiquen.
- **Dehiscencia de sutura bronquial:** Variable cualitativa dicotómica (sí/no). Afirmativo en el caso de complicación de vía aérea con dehiscencia grave que requirió reintervención quirúrgica o manejo terapéutico.
- **Infección respiratoria/ neumonía en los primeros 30 días postrasplante:** Variable cualitativa dicotómica (sí/no). Afirmativo en el caso de constatarse infección o neumonía a través de la evidencia clínica o el aislamiento en las secreciones respiratorias del germen (aspirado traqueal, lavado broncoalveolar).

- **Episodio de rechazo agudo en los primeros 30 días postrasplante:** Variable cualitativa dicotómica (sí/no). Afirmativo en el caso de hallarse datos histopatológicos de rechazo agudo por biopsia transbronquial o biopsia pulmonar.
- **Tipo de rechazo agudo: Grado de rechazo celular agudo. Variable cualitativa ordinal:** ausente (A0), leve (A1), suave (A2), moderado (A3), grave (A4). Consideramos rechazo severo a partir de A3.
- **Rechazo crónico (BO o bronquiolitis obliterante):** Variable cualitativa dicotómica (sí/no). Afirmativo en el caso de hallarse datos histopatológicos de rechazo crónico por biopsia transbronquial o biopsia pulmonar.
- **Tiempo libre de rechazo crónico:** Tiempo transcurrido en meses desde el trasplante hasta la aparición de rechazo crónico. Variable cuantitativa continua.
- **Tiempo de ventilación mecánica hasta conseguir extubación:** Tiempo transcurrido en horas desde el ingreso en UCI hasta conseguir la extubación de la ventilación mecánica, definida esta como la autonomía de la ventilación por un periodo igual o superior a 24 horas por parte del enfermo. Variable estudiada como cuantitativa continua y como cualitativa ordinal según cuartiles.
- **Tiempo de ventilación mecánica en UCI:** Tiempo transcurrido en horas, de dependencia de ventilación mecánica del enfermo tras el trasplante. Variable estudiada como cuantitativa continua y como cualitativa ordinal según cuartiles.
- **Estancia en UCI:** Tiempo en días, que el enfermo permanece en UCI después de realizado el trasplante pulmonar. Variable estudiada como cuantitativa continua y como cualitativa ordinal según cuartiles.
- **Éxito:** Variable cualitativa dicotómica (sí/no). Afirmativo en el caso de fallecimiento del enfermo.
- **Fecha de éxito:** Fecha de fallecimiento del enfermo trasplantado.
- **Causa de éxito:** Causa fundamental o más probable que condicionó el fallecimiento del enfermo. Variable cualitativa nominal.
- **Fecha de último seguimiento:** última fecha registrada de la cual se tiene constancia de la supervivencia del enfermo o fecha de fin del estudio (31 de Diciembre del 2011).

3 Análisis estadístico

En primer lugar, se realizó una estadística descriptiva de la muestra; los resultados se presentan en forma de frecuencia absoluta y porcentaje para las variables categóricas, y como media, desviación estándar, mediana y rango intercuartílico para las variables continuas.

El análisis de supervivencia se realizó considerando la muerte como evento ("end point"); los receptores vivos al final del seguimiento se consideraron como datos censurados. Para este análisis, las variables continuas se categorizaron siguiendo puntos de corte con sentido fisiopatológico (por ejemplo: la albúmina se categorizó en >3 / ≤ 3), puntos de corte objetivos generalmente (por ejemplo: la PaO₂/FiO₂ del donante en el momento de ingreso en UCI se cortó en 100 / 200 / 300 / 400), o en cuartiles. Los diferentes puntos de corte se han presentado en el apartado anterior.

Las curvas de supervivencia se han estimado mediante el método de Kaplan-Meier; los resultados se presentan con estimaciones puntuales y por intervalo al 95% a los 1, 3, 5 y 7 años del trasplante. Para la comparación de curvas de supervivencia se utilizó el test de Log-Rank.

Los factores de riesgo se analizaron mediante regresión de Cox, previa comprobación de la hipótesis de riesgos proporcionales mediante "log-log plots" contruidos con el logaritmo neperiano del tiempo de seguimiento en abscisas y $-\ln(-\ln(\text{supervivencia}))$ en ordenadas. La asunción de riesgos proporcionales se cumple cuando las curvas resultantes son aproximadamente paralelas. El ajuste de factores de confusión se realizó también por regresión de Cox; los posibles factores de confusión seleccionados fueron edad del receptor (como variable continua), el índice BODE (categórica), tipo de trasplante (dicotómica: uni o bi-

lateral), edad del donante (continua), tiempo de isquemia del primer pulmón (continua), uso de circulación extracorpórea (dicotómica), los concentrados de hemafíes transfundidos en las primeras 24 horas tras el ingreso en la UCI (continua), edema (dicotómica), y la necesidad de hemofiltración en la UCI (dicotómica). Los resultados se presentan como riesgo relativo ("hazard ratio") con su intervalo de confianza al 95%; cuando existe, se ha tomado como referencia la categoría que pueda considerarse más fisiológica o de menor riesgo a priori.

Todo el análisis estadístico se llevó a cabo con el programa Stata 12/SE (Stata Corporation, College Station, Tx, EEUU).

—○ RESULTADOS

1 Estadística descriptiva

Durante el periodo comprendido entre el 29 de Marzo de 1997 y el 31 de Diciembre del 2011, se realizaron en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla 106 trasplantes pulmonares con diagnóstico de enfisema pulmonar y 27 con diagnóstico de déficit de alfa-1-antitripsina, sumando un total de 133 trasplantes pulmonares.

Características generales de los receptores

Se trasplantaron un total de 104 varones (78,2%) y 29 mujeres (21,80%), que supone una relación hombre/mujer de 3,5/1. La edad media de nuestros receptores fue de 55 ± 7 años, destacando que el 25 % de ellos superaban los 60.

Respecto al estado nutricional, 93 pacientes (85,32%) presentaron hipalbuminemia (considerada por debajo de 3mg/dl).

Se trasplantaron 65 pacientes (48,87%) con un BODE igual o superior a 7, y 2 pacientes (1,50%), en situación de alarma 0.

En las tablas 11, 12 y 13, aparecen detalladas estas variables y otras relacionadas con el receptor.

Características generales de los donantes

Los donantes fueron mayoritariamente varones (67,42%), de una edad media de 40 ± 34 años, y que habían fallecido mayoritariamente por traumatismo craneoencefálico (44,36%).

Todos los pulmones presentaron una PaO₂ mayor de 300 mmHg, siendo la media de $464,67 \pm 71,72$ mmHg.

Las variables relacionadas con el receptor se recogen en las tablas 14 y 15.

Datos generales del acto quirúrgico

El trasplante bipulmonar fue el más realizado, representando el 76,69% de todos ellos.

Sólo en 6 casos (4,51%), se precisó de CEC.

En cuanto a la solución de preservación, el 81,95% de las veces se usó Perfadex, sólo una vez Celsior, y el resto Eurocollins.

Estas variables, los tiempos de isquemia y el tiempo de cirugía se recogen más detalladas en las tablas 16 y 17.

Datos hemodinámicos, de laboratorio y evolución

A la llegada a UCI, se analizaron los valores de la tensión arterial sistólica, tensión arterial diastólica, presiones pulmonares sistólica y diastólica. También se recogieron valores de PaO₂/FiO₂ a la llegada, a las 12 horas y a las 24 horas, así como otros registros analíticos (hemoglobina, hematocrito, actividad de pro-trombina, sodio, potasio, urea y creatinina). Estas variables se recogen al detalle en las tablas 18 y 20.

Los pacientes trasplantados permanecieron en la UCI una media de 13 días, estando una media de 4 con intubación orotraqueal, como se refleja en la tabla 19.

Las principales complicaciones postoperatorias, se recogen en la tabla 21, destacando que más de la mitad de los trasplantados (54,92%), necesitaron ser politransfundidos, y el 7,87%, reintervenido por sangrado.

Según los criterios de la ISHLT, casi la cuarta parte (21,71%) de los pacientes, desarrollaron disfunción primaria (DPI) severa (grado 3 o 4).

El rechazo crónico, definido histológicamente, se describió en 26 pacientes (19,55%), permaneciendo estos pacientes una media de 42 meses libres de él.

Durante el periodo de estudio, fallecieron el 39,85% de los pacientes, mayoritariamente por sepsis/fallo multiorgánico (45,45%)(Tabla 22).

Tabla 11 : *Descripción de variables del receptor.*

	Media	Desviación estándar	Mediana	P25-75
Edad	55,11	7,18	56	52-60
Walking test (metros)	290,21	112,07	299	215-380
Albúmina g/dl	4,06	3,63	3,9	3,4-4,2
Prealbúmina g/dl	19,65	8,16	19	15,6-24,1
Tiempo en lista de espera	197,06	192,60	139	43-303

Tabla12: *Descripción de variables cualitativas del receptor.*

	Valor	Porcentaje%
Varón	104	78,20
Mujer	29	21,80
Enfermedad:		
• Enfisema	106	79,70
• Déficit de alfa-1-antitripsina	27	20,30
Walking test > 100 metros	21	15,79
Albúmina < 3 g/dl	93	85,32
Toma previa de corticoides	67	54,03
Toma previa de antidepresivos	17	14,29
Osteoporosis	85	66,93

Tabla13: Descripción de variables del receptor (continuación).

	Valor	Porcentaje%
Alarma 0	2	1,50
Bode ≥ 7	65	48,87
Año del trasplante		
1997+1998	7	5,26
1999	7	5,26
2000	6	4,51
2001	4	3,01
2002	11	8,27
2003	12	9,02
2004	10	7,52
2005	12	9,02
2006	14	10,53
2007	7	5,26
2008	6	4,51
2009	12	9,02
2010	14	10,53
2011	11	8,27
Emparejamiento CMV		
Donante + / Receptor +	81	72,97
Donante +/ Receptor -	10	9,01
Donante - / Receptor +	15	13,51
Donante - / Receptor -	4	3,60

Tabla14: Descripción de variables del donante.

	Media	Desviación estándar	Mediana	P25-75
Edad,	40,50	14,05	43	28-53
PaO ₂ /FiO ₂	464	71,72	455	415-513
Horas de Ventilación Mecánica	44,72	45,31	24	20-48

Tabla15: *Descripción de variables del donante (continuación).*

	Descriptivo del donante	
	Valor	Porcentaje%
Varón	121	66,12
Causa de muerte:		
TCE	59	44,36
HIC	57	42,11
Anoxia	6	4,51
Otros	11	8,21
Fumadores	21	17,07

TCE: traumatismo craneoencefálico; HIC: hemorragia intracraneal

Tabla16: *Descripción de variables del acto quirúrgico.*

	Media	Desviación estándar	Mediana	P25-75
Tiempo de cirugía	336	100	330	270-390
Tiempo de isquemia del 1º pulmón	247	75	245	210-275
Tiempo de isquemia del 2º pulmón	355	80	350	305-390

Tabla17: *Descripción de variables del acto quirúrgico (continuación).*

	Valor	Porcentaje%
Tipo de trasplante		
Bipulmonar	102	76,69
Unipulmonar	31	23,31
Circulación Extracorpórea (CEC)	6	4,51
Líquido de preservación		
Eurocollins	23	17,29
Perfadex	109	81,95
Celsior	1	0,75

Tabla18: *Descripción de variables hemodinámicas al ingreso en UCI.*

	Media	Desviación estándar	Mediana	P25-75
TAS mmHg	112,93	21,93	110	100-130
TAD mmHg	61,81	13,16	60	50-70
PPS mmHg	29,58	7,97	28	24-35
PPD mmHg	16,43	5,87	16	12-20

Tabla19: *Descripción de variables evolutivas en UCI.*

	Media	Desviación estándar	Mediana	P25-75
Horas de VM hasta extubación	102,04	315,87	29	13-63,5
Horas de VM totales	167,72	470,54	36	16-120
Días de estancia en UCI	13,04	21,24	6	3-12
Tiempo libre de rechazo crónico	42,92	35,50	38,5	17-63

Tabla20: *Descripción de variables analíticas al ingreso en UCI.*

	Media	Desviación estándar	Mediana	P25-75
Hematocrito (%)	30,47	4,77	30	28-33
Hemoglobina (g/dl)	10,31	1,62	10	9,3-11,4
Glucosa (mg/dl)	204,76	81,51	187	145,5-238
Creatinina	0,93	0,30	0,90	0,70-1,10
Urea (mg/dl)	35,60	13,80	34	26-40
Sodio (mEq/l)	141,90	4,14	142	139-144
Potasio (mEq/l)	3,89	0,55	3,9	3,5-4,3
Actividad de Protrombina (%)	67,43	15,56	66	57-75
PaO ₂ /FiO ₂ (0h)	282,82	139,50	280	177-394
PaO ₂ /FiO ₂ (12h)	302,73	117,82	303	220-400
PaO ₂ /FiO ₂ (24h)	327,43	110,50	342	245-412

Tabla21: *Descripción de variables evolutivas en UCI (continuación).*

	Variables evolutivas en UCI	
	Valor	Porcentaje%
Necesidad de transfusión CH	67	54,92
Necesidad de transfusión plasma	26	21,49
Uso de inotrópicos	91	74,54
Uso de Óxido Nítrico	15	11,81
Uso de Prostaglandinas	4	3,13
Dehiscencia de suturas	9	6,98
Hemofiltro	9	7,03
Sangrado y/o reintervención	10	7,87
Edema de reperfusión	28	21,71
Rechazo agudo en los primeros 30 días	50	37,59
Rechazo agudo severo	13	9,77
Rechazo crónico	26	19,55

Tabla22: *Causa de muerte del receptor.*

	Causa de muerte	
	Valor	Porcentaje%
Sepsis/ Fallo multiorgánico	30	45,45
Bronquiolitis obliterante	13	19,70
Fallo primario del injerto	1	1,52
Eventos cardiacos	5	7,58
Neoplasias	2	3,03
Otros	15	22,70

2 Estadística comparativa

Al analizar la supervivencia de nuestra serie, resultó que el 69% de los pacientes sobreviven al primer año. Al tercer año, la probabilidad de estar vivo se reduce al 54%. Al quinto año, la supervivencia fue del 40% de los pacientes, y en el séptimo año del 32%.

Tabla23: *Supervivencia de los pacientes trasplantados de pulmón en el tiempo.*

Tiempo postrasplante	N	Porcentaje de supervivencia	IC 95%
Primer año	84	69,33	60,49 – 76,57
Tercer año	52	54,28	44,77 – 62,84
Quinto año	35	40,95	31,42 – 50,24
Séptimo año	22	32,38	22,99 – 42,11

Cuando comparamos la supervivencia según el año en el que se trasplanta, sólo el año 1998 resultó significativo, multiplicando por 5 el riesgo de mortalidad ($p=0,043$). La tabla 25 representa la evolución de los resultados del programa en el tiempo.

Para analizar los posibles factores pronósticos que tenían un impacto significativo sobre la supervivencia a largo plazo, se estudiaron todas las variables relacionadas con el estudio pretrasplante, las variables del donante, del procedimiento quirúrgico y del seguimiento a largo plazo.

Variables relacionadas con el receptor

Al comparar el enfisema con el déficit de alfa -1 antitripsina, las curvas de supervivencia muestran con tendencia a la significación estadística que los primeros sobreviven más en el tiempo que los segundos. El análisis univariante y multivariante no mostraron significación estadística (tabla 26 y 37).

Cuando analizamos la supervivencia en función de la edad, observamos que los pacientes que están en el tercer y cuarto cuartil asocian mayor mortalidad en función del aumento de la edad con una HR de 1,87 y 1,91 respectivamente (IC95% 1,01-3,47 y IC95% 1,04-3,51), resultando significación estadística $p = 0,047$ y $p = 0,036$ (tabla 27 y 37).

Las variables sexo, metros caminados en el test de los 6 minutos pretrasplante, BODE superior a 7 o trasplante en situación de alarma 0 no afectaron a la supervivencia como se representa en las tablas 28, 29, 30, 31 y 37.

Tampoco el uso de antidepresivos influyó en la supervivencia. Sin embargo, el consumo de corticoides asoció mayor mortalidad (HR 1,79) con significación ($p = 0,019$) en el estudio multivariante (tablas 32, 33 y 37).

El tiempo que los pacientes permanecieron en lista de espera, no resultó un factor asociado a mayor mortalidad con una $p = 0,250$ cuando lo analizamos como variable cuantitativa continua. Si lo estratificamos en cuartiles, los pacientes del segundo y tercer cuartil asocian menor mortalidad en el estudio multivariante con unos valores de p de 0,056 y 0,015 respectivamente (tabla 37).

Al valorar la supervivencia según el estado nutricional (valores de albúmina y prealbúmina), no se observó una mayor mortalidad asociada a la hipoalbuminemia en el estudio univariante. El estudio multivariante si apreció una tendencia a la significación ($p = 0,079$) que relacionó mayor mortalidad a valores de albúmina por debajo de 3g/dl, HR 1,05 (IC 95%: 0,98-1,12). La significación estadística se mantuvo para la prealbúmina tanto en el estudio univariante como en el multivariante. La prealbuminemia se comporta como factor protector, HR 0,95 (IC 95%: 0,92-0,99), con significación estadística ($p = 0,047$), reduciendo la mortalidad en un 5% por cada mg/dl que sube a partir del punto de corte (tablas 34, 35 y 37).

Variables relacionadas con el donante

Si tenemos en cuenta las variables estudiadas del donante, ninguna de ellas mostraron asociación estadísticamente significativa con la mortalidad (sexo del donante, edad, el hecho de que fuera fumador, la causa de la muerte, o la PaO₂/FiO₂ en el momento de la extracción, ni el emparejamiento CMV entre donante y receptor), ni en el estudio univariante ni el multivariante (tablas 38 a 40).

Variables relacionadas con el acto quirúrgico

Dentro de la variable líquido de preservación, se excluyó la solución Celsior del análisis por haber sido usada una sola vez en un paciente. Del resto de variables relacionadas con la intervención quirúrgica, la única que resultó estadísticamente significativa en el estudio univariante fue el uso de circulación extracorpórea que triplicó el riesgo de mortalidad ($p=0,019$). Dicha asociación se refleja en las curvas de supervivencia, habiendo fallecido todos los pacientes que precisaron CEC antes del tercer año. No se encontró asociación en el estudio multivariante (tablas 41, 42, 43, 44 y 45).

Variables del receptor hemodinámicas, analíticas y de seguimiento

De las variables hemodinámicas, la tensión arterial diastólica y las tensiones pulmonares sistólicas y diastólicas, no se asociaron con mayor mortalidad. Se encontró relación estadísticamente significativa en la menor supervivencia de aquellos pacientes con cifras de tensión arterial sistólica superior a 150mmHg (todos fallecen antes del tercer año con un valor de $p=0,005$). Según la regresión de Cox el riesgo de fallecer por presentar cifras de TAS superiores a 150mmHg se quintuplica (HR 4,95 ; IC95% 1,40-17,49 ; $p=0,030$), corroborado en el estudio multivariante ($p=0,002$). (Tablas 46, 47, 48 y 49).

De las variables analíticas al ingreso en UCI, los valores de sodio y potasio no asocian mayor riesgo de mortalidad, siendo los que presentan valores entre 135-145mEq/L y 3,5-5 mg/dl respectivamente los que obtuvieron mejor supervivencia en los puntos estudiados. La glucosa, la urea, la creatinina y la actividad de protrombina no asocian mayor mortalidad en función de sus valores. (Tablas 51 a la 56).

No se encuentran diferencias en la supervivencia en función del valor del hematocrito, pero si se observa que la mortalidad baja a la mitad para valores de hemoglobina por encima de 11g/dl, reflejado en las curvas de supervivencia. (HR=0,49; p=0,032) (tabla 50 y 56).

La necesidad de transfundir sangre (HR: 1,17), transfundir plasma (HR: 2,06), reintervenir al paciente por sangrado (HR: 3.02) o la necesidad de técnicas de reemplazo renal (HR: 5,63), se asociaron a mayor mortalidad, estadísticamente significativo en el estudio univariante. El análisis multivariante ratificó esta significación para todas las variables excepto para la necesidad de transfusión como queda reflejado en la tablas 57, 58, 59, 60 y 68.

El análisis del uso de inotrópicos, la presencia del edema de reperfusión o desarrollar rechazo durante el primer mes, no influyeron en la supervivencia (tablas 61, 62, 63 y 68). En lo referente a la estancia total en UCI, se observa, aunque sin significación estadística, que a mayor tiempo en UCI, menor es la supervivencia (tablas 65 y 68).

La dehiscencia de la sutura bronquial asocia un mayor riesgo de mortalidad (HR 3,53 ; IC95% 1,66-7,47 ; p=0,001), reflejado en la supervivencia a corto y a largo plazo. El análisis multivariante también resulta estadísticamente significativo (HR: 2,86)(tablas 64 y 68).

Las curvas de supervivencia no muestran diferencias significativas en cuanto al tiempo necesario para la extubación entre los cuartiles. Sin embargo, si que se observa una tendencia a la significación, cuando analizamos las horas totales de intubación, que incluye aquellos casos en los que se necesitó reintubación (p=0,091). En el análisis de supervivencia tanto el univariante como el multivariante, los pacientes que pertenecían al cuarto

cuartil con mas horas de ventilación mecánica, duplicaron el riesgo de mortalidad (HR=2,23), con significación estadística tanto en el univariante $p=0,020$ como en el multivariante $p=0,019$. (Tablas 66 a 68).

Del estudio de las gasometrías por la relación PaO₂/FiO₂ en la supervivencia a la llegada a UCI y a las 12 horas, no se observan diferencias al año, tercer, quinto y séptimo año . Los valores registrados a las 24 horas, se representan con una divergencia de las curvas en los puntos de análisis, sobreviviendo más los pacientes con mejores valores de PaO₂/FiO₂, con significación estadística ($p=0,001$). Al hacer la regresión de Cox se obtiene que presentar valores entre 201 y 300mmHg a las 24 horas, o por encima de 400mmHg, es un factor protector (HR=0,13 en ambos casos), con tendencia a la significación estadística $p=0,057$ y $p=0,052$ respectivamente en el análisis univariante, pero confirmado en el multivariante ($p=0,010$ y $0,012$ respectivamente)(tablas 69 a 72).

Para los pacientes que no desarrollan síndrome de bronquiolitis obliterante, la supervivencia global al primer año fue del 91% . Al tercer año se reduce al 79% . Durante el quinto al séptimo año se mantiene estable con 77% . (Tabla 24).

Tabla 24: *Supervivencia de los pacientes que no desarrollan BO trasplantados de pulmón en el tiempo.*

Tiempo postrasplante	N	Porcentaje de supervivencia	IC 95%
Primer año	108	91,08	84,46 – 94,96
Tercer año	80	79,14	70,45 – 85,54
Quinto año	70	77,02	68,01 – 83,79
Séptimo año	67	77,02	68,01 – 83,79

3 Tablas de resultados

Tabla25: *Evolución del programa en el tiempo.*

Año del trasplante	HR	IC 95%	P
1997	1		
1998	5,46	1,05-28,28	0,043
1999	1,03	0,22-6,54	0,964
2000	1,21	0,16-4,57	0,819
2001	0,34	0,04-2,60	0,304
2002	0,49	0,09-2,61	0,411
2003	1,10	0,23-5,28	0,900
2004	1,09	0,21-5,65	0,903
2005	1,50	0,32-7,02	0,602
2006	0,83	0,16-4,13	0,820
2007	1,40	0,25-7,86	0,696
2008	2,31	0,44-12,12	0,322
2009	1,53	0,30-7,72	0,606
2010	0,94	0,17-5,23	0,953

Tabla 26: *Porcentaje de supervivencia en función de la enfermedad que llevó a la necesidad de hacer el trasplante.*

	N	Porcentaje de supervivencia	IC 95%
Enfisema/EPOC			
Primer año	71	72,52	62,73 – 80,16
Tercer año	44	56,33	45,64 – 65,70
Quinto año	31	45,25	34,40 – 55,48
Séptimo año	18	34,24	23,40 – 45,33
DA1AT			
Primer año	14	56,14	34,78 – 72,94
Tercer año	9	45,93	25,14 – 64,51
Quinto año	5	22,97	7,61 – 43,17
Séptimo año	5	22,97	7,61 – 43,17

P= 0,082

Tabla 27: *Porcentaje de supervivencia en el tiempo según cuartiles de edad del receptor.*

	N	Porcentaje de supervivencia	IC 95%
Primer cuartil de edad			
Primer año	31	81,83	65,60 – 90,90
Tercer año	19	58,16	40,22 – 72,44
Quinto año	15	48,06	30,44 – 63,68
Séptimo año	12	44,06	26,57 – 60,23
Segundo cuartil de edad			
Primer año	17	68,50	46,72 – 82,85
Tercer año	11	58,60	36,26 – 75,46
Quinto año	10	52,74	30,26 – 71,01
Séptimo año	7	44,15	23,81 – 65,92
Tercer cuartil de edad			
Primer año	17	55,76	36,83 – 71,07
Tercer año	12	48,33	29,78 – 64,62
Quinto año	8	38,44	20,23 – 56,44
Séptimo año	3	17,08	3,74 – 38,67
Cuarto cuartil de edad			
Primer año	22	68,55	49,39 – 81,69
Tercer año	13	53,12	33,47 – 69,37
Quinto año	5	25,82	10,49 – 44,35
Séptimo año	3	19,37	5,91 – 38,56

P= 0,101

Tabla 28: *Porcentaje de supervivencia en el tiempo según el sexo del receptor.*

Tiempo postrasplante en mujeres	N	Porcentaje de supervivencia	IC 95%
Primer año	17	62,61	41,54 – 77,91
Tercer año	8	39,97	20,59 – 58,73
Quinto año	6	28,55	11,48 – 48,38
Séptimo año	5	28,55	11,48 – 48,38

Tiempo postrasplante en hombres	N	Porcentaje de supervivencia	IC 95%
Primer año	68	71,07	61,10 – 78,93
Tercer año	45	57,94	47,19 – 67,27
Quinto año	30	44,13	33,22 – 54,48
Séptimo año	18	33,39	22,67 – 44,44

P= 0,221

Tabla 29: *Porcentaje de supervivencia en relación con alarma 0.*

	N	Porcentaje de supervivencia	IC 95%
Receptor sin alarma 0			
Primer año	82	68,84	59,90 – 76,18
Tercer año	51	54,37	44,77 – 63,00
Quinto año	35	41,98	32,33 – 51,31
Séptimo año	22	33,19	23,63 – 43,04
Receptor en alarma 0			
Primer año	0	100	-
Tercer año	2	50,00	0,60 – 91,04
Quinto año	1	-	-
Séptimo año	1	-	-

P= 0,525

Tabla 30: *Porcentaje de supervivencia en función del BODE.*

	N	Porcentaje de supervivencia	IC 95%
BODE < 7			
Primer año	44	69,45	56,71 – 79,11
Tercer año	30	54,03	40,84 – 65,49
Quinto año	17	37,97	25,31 – 50,54
Séptimo año	9	26,58	14,70 – 40,03
BODE ≥ 7			
Primer año	41	69,12	55,91 – 79,08
Tercer año	23	54,55	40,02 – 66,66
Quinto año	19	44,63	30,44 – 57,86
Séptimo año	14	38,68	24,58 – 52,58

P= 0,371

Tabla 31: *Porcentaje de supervivencia en el tiempo dependiendo del walking test pre trasplante.*

	N	Porcentaje de supervivencia	IC 95%
Walking test <100 m			
Primer año	11	65,24	37,99 – 82,83
Tercer año	7	44,04	19,34 – 66,41
Quinto año	4	29,36	9,44 – 52,92
Séptimo año	4	29,36	9,44 – 52,92
Walking test 100 – 299 m			
Primer año	37	68,91	54,84 – 79,40
Tercer año	24	58,33	43,74 – 70,37
Quinto año	18	43,11	28,57 – 56,83
Séptimo año	11	30,95	17,41 – 45,53
Walking test > 300m			
Primer año	38	70,87	56,88 – 81,05
Tercer año	23	53,01	38,12 – 65,86
Quinto año	15	42,67	28,04 – 56,53
Séptimo año	9	34,91	20,20 – 50,04

P= 0,673

Tabla 32: *Porcentaje de supervivencia en el tiempo en pacientes con tratamiento crónico con corticoides.*

	N	Porcentaje de supervivencia	IC 95%
Pacientes no tratados con corticoides			
Primer año	38	73,98	60,01 – 83,71
Tercer año	23	58,96	44,06 – 71,14
Quinto año	14	44,56	29,19 – 58,82
Séptimo año	6	38,99	22,63 – 55,04
Pacientes tratados con corticoides			
Primer año	40	61,49	48,55 – 72,09
Tercer año	28	49,19	36,24 – 60,91
Quinto año	22	38,26	26,01 – 50,39
Séptimo año	17	29,15	18,10 – 41,11

P= 0,453

Tabla 33: *Porcentaje de supervivencia en el tiempo en enfermos tratados con antidepresivos.*

	N	Porcentaje de supervivencia	IC 95%
Pacientes sin tratamiento antidepresivo			
Primer año	69	72,76	62,83 – 80,44
Tercer año	46	57,89	47,18 – 67,17
Quinto año	32	44,52	33,73 – 54,75
Séptimo año	21	36,23	25,56 – 46,97
Pacientes con tratamiento antidepresivo			
Primer año	9	53,57	26,52 – 74,57
Tercer año	5	35,71	12,19 – 60,43
Quinto año	4	26,79	6,96 – 52,15
Séptimo año	2	13,39	1,00 – 41,61

P= 0,150

Tabla 34: *Porcentaje de supervivencia dependiendo del valor de albúmina pretrasplante (considerando hipoalbuminemia valores de albúmina menores de 3 mg/dl)*

	N	Porcentaje de supervivencia	IC 95%
No hipoalbuminemia			
Primer año	65	72,84	62,50 – 80,76
Tercer año	40	55,89	44,55 – 65,79
Quinto año	25	49,79	29,58 – 51,68
Séptimo año	14	32,11	20,94 – 43,79
Hipoalbuminemia			
Primer año	11	62,50	34,86 – 81,09
Tercer año	8	49,22	23,55 – 70,64
Quinto año	7	42,19	18,13 – 64,65
Séptimo año	5	28,13	8,94 – 51,36

P= 0,918

Tabla 35: *Porcentaje de supervivencia en el tiempo en enfermos diagnosticados de osteoporosis.*

	N	Porcentaje de supervivencia	IC 95%
Pacientes no diagnosticados de osteoporosis			
Primer año	24	60,08	43,26 – 73,35
Tercer año	14	53,19	35,96 – 67,73
Quinto año	9	39,28	21,61 – 56,56
Séptimo año	3	19,64	4,21 – 43,32
Pacientes diagnosticados de osteoporosis			
Primer año	58	73,24	62,24 – 81,49
Tercer año	38	54,30	42,56 – 64,63
Quinto año	27	40,95	29,62 – 51,93
Séptimo año	20	34,30	23,41 – 45,45

P= 0,458

Tabla 36: *Porcentaje de supervivencia según el tiempo que el paciente ha permanecido en lista de espera.*

	N	Porcentaje de supervivencia	IC 95%
Q1			
Primer año	23	66,73	48,02 – 80,01
Tercer año	15	46,93	29,02 – 62,97
Quinto año	12	36,88	20,49 – 53,37
Séptimo año	9	32,78	17,00 – 49,56
Q2			
Primer año	22	71,35	52,10 – 83,97
Tercer año	13	59,39	39,15 – 74,86
Quinto año	9	43,99	23,76 – 62,55
Séptimo año	7	37,71	18,01 – 57,41
Q3			
Primer año	23	77,88	59,11 – 88,80
Tercer año	12	59,56	38,07 – 75,73
Quinto año	10	59,56	38,07 – 75,73
Séptimo año	5	37,22	15,53 – 59,19
Q4			
Primer año	19	61,22	41,82 – 75,87
Tercer año	15	51,02	32,26 – 67,01
Quinto año	7	26,84	11,83 – 44,46
Séptimo año	4	20,13	6,54 – 38,97

P= 0,295

Tabla 37: *Variables dependientes del receptor.*

	Supervivencia General Univariante		Supervivencia General Multivariante	
	P-valor	HR (IC al 95%)	P-valor	HR (IC al 95%)
Edad				
Primer cuartil		1		1
Segundo cuartil	0,560	1,22 (0,61-2,42)	0,679	0,81 (0,31-2,11)
Tercer cuartil	0,047	1,87 (1,01-3,47)	0,493	1,48 (0,47-4,59)
Cuarto cuartil	0,036	1,91 (1,04-3,51)	0,466	1,71 (0,40-7,24)
Sexo, varón	0,224	1,39 (0,81-2,35)	0,244	1,43 (0,78-2,64)
Causa trasplante, Enfisema	0,085	1,59 (0,93-2,70)	0,210	1,54(0,78-3,05)
Alarma cero, Si	0,520	1,57 (0,38-6,42)	0,733	1,35(0,23-7,60)
BODE ≥ 7	0,370	0,81 (0,51-1,27)	0,104	0,65(0,39-1,09)
Walking test (metros)				
<100		1		1
100-300	0,420	0,76 (0,39-1,47)	0,269	0,64 (0,29-1,40)
>300	0,390	0,75 (0,38-1,46)	0,339	0,68 (0,31-1,48)
Corticoides > 6m, Si	0,213	1,33 (0,84-2,08)	0,019	1,79 (1,10-2,92)
Antidepresivos, Si	0,155	1,60 (0,83-3,05)	0,387	1,39 (0,65-2,97)
Albúmina < 3g/dl	0,919	1,04 (0,50-1,86)	0,079	1,05 (0,99-1,12)
Pre-albúmina	0,047	0,95 (0,92-0,99)	0,011	0,94 (0,90-0,98)
Osteoporosis, Si	0,459	0,83(0,50-1,35)	0,786	0,92(0,54-1,57)
Tiempo lista espera	0,370	1,00(0,99-1,00)	0,104	0,65 (0,39-1,09)
Primer cuartil		1		1
Segundo cuartil	0,411	0,77 (0,41-1,43)	0,056	0,46 (0,21-1,02)
Tercer cuartil	0,329	0,63 (0,32-1,23)	0,015	0,38 (0,17-0,83)
Cuarto cuartil	0,641	1,14 (0,64-2,03)	0,413	0,75 (0,39-1,47)

Tabla 38: *Porcentaje de supervivencia en función del sexo del donante.*

Donante varón	N	Porcentaje de supervivencia	IC 95%
Primer año	55	66,34	55,29 – 75,26
Tercer año	35	51,27	39,78 – 61,62
Quinto año	23	37,11	26,05 – 48,18
Séptimo año	15	31,11	20,32 – 42,51

Donante mujer	N	Porcentaje de supervivencia	IC 95%
Primer año	29	74,83	58,20 – 85,62
Tercer año	18	59,19	41,23 – 73,32
Quinto año	13	48,28	30,33 – 64,12
Séptimo año	8	34,57	17,53 – 52,30

P= 0,389

Tabla 39: *Porcentaje de supervivencia en el tiempo en función si el donante es fumador.*

	N	Porcentaje de supervivencia	IC 95%
Donante no fumador			
Primer año	64	71,78	61,36 – 79,84
Tercer año	42	56,67	45,47 – 66,41
Quinto año	30	42,57	31,51 – 53,17
Séptimo año	21	34,28	23,60 – 45,22
Donante fumador			
Primer año	12	61,22	37,13 – 78,43
Tercer año	8	54,42	30,01 – 73,52
Quinto año	5	46,65	22,42 – 67,78
Séptimo año	2	46,65	22,42 – 67,78

P= 0,964

Tabla 40: *Variables dependientes del donante.*

	Supervivencia General Univariante		Supervivencia General Multivariante	
	P-valor	HR (IC al 95%)	P-valor	HR (IC al 95%)
Causa de muerte				
TCE		1		
HIC	0,780	1,07 (0,66-1,76)		
Anoxia	0,400	1,56 (0,55-4,42)		
Otros	0,010	2,66 (1,26-5,65)		
Emparejamiento CMV D+/R-	0,260	0,56 (0,20-1,54)	0,180	2,29 (0,68-7,73)
Edad donante	0,836	1,01 (0,98-1,01)	0,880	0,99 (0,97-1,01)
Sexo donante, mujer	0,391	0,80 (0,51-1,99)	0,162	0,65 (0,35-1,18)
PO ₂ /FiO ₂ donante	0,621	0,99 (0,99-1,01)	0,988	1,01 (0,99-1,01)
Donante fumador, Si	0,964	1,01 (0,51-1,99)	0,532	0,49 (0,99-1,01)

Tabla 41: *Porcentaje de supervivencia en función del tipo de trasplante realizado (unipulmonar o bipulmonar).*

	N	Porcentaje de supervivencia	IC 95%
Trasplante unipulmonar			
Primer año	21	72,19	51,96 – 85,02
Tercer año	13	58,74	37,36 – 75,00
Quinto año	7	43,51	22,98 – 62,44
Séptimo año	5	34,81	14,29 – 56,41
Trasplante bipulmonar			
Primer año	64	68,42	58,19 – 76,64
Tercer año	40	53,04	42,28 – 62,68
Quinto año	29	40,43	29,78 – 50,81
Séptimo año	18	31,75	21,42 – 42,57

P= 0,840

Tabla 42: *Porcentaje de supervivencia en relación con los tiempos de isquemia de los órganos donados*

	N	Porcentaje de supervivencia	IC 95%
Tiempo de isquemia del primer pulmón < 360 minutos			
Primer año	81	69,13	60,12 – 76,50
Tercer año	51	54,59	44,93 – 63,26
Quinto año	34	40,91	31,23 – 50,33
Séptimo año	22	5	22,74 – 42,06
Tiempo de isquemia del primer pulmón ≥ 360 minutos			
Primer año	4	75,00	12,79 – 96,05
Tercer año	2	37,50	1,10 – 80,80
Quinto año	2	37,50	1,10 – 80,80
Séptimo año	1	-	-
P= 0,942			
Tiempo de isquemia del segundo pulmón < 360 minutos			
Primer año	41	41	55,60 – 78,90
Tercer año	29	29	44,24 – 69,36
Quinto año	21	21	28,10 – 54,13
Séptimo año	15	15	19,89 – 45,30
Tiempo de isquemia del segundo pulmón ≥ 360 minutos			
Primer año	24	67,76	50,19 – 80,27
Tercer año	12	44,27	26,81 – 60,38
Quinto año	9	39,35	21,93 – 56,37
Séptimo año	4	31,48	13,60 – 51,19
P= 0,495			

Tabla 43: *Porcentaje de supervivencia en función de la necesidad de circulación extracorpórea (CEC).*

	N	Porcentaje de supervivencia	IC 95%
No CEC			
Primer año	82	69,95	60,90 – 77,25
Tercer año	52	56,28	46,60 – 64,87
Quinto año	35	42,46	32,66 – 51,91
Séptimo año	22	33,58	23,88 – 43,54
CEC			
Primer año	3	50,00	5,78 – 84,49
Tercer año	1	-	-
Quinto año	1	-	-
Séptimo año	1	-	-

P= 0,012

Tabla 44: *Porcentaje de supervivencia en función del líquido de preservación usado.*

	N	Porcentaje de supervivencia	IC 95%
Eurocollins			
Primer año	15	63,64	40,29 – 79,88
Tercer año	11	45,45	24,44 – 64,33
Quinto año	10	40,91	20,85 – 60,07
Séptimo año	9	36,36	17,43 – 55,67
Perfadex			
Primer año	69	70,19	60,35 – 78,02
Tercer año	41	55,82	45,13 – 65,24
Quinto año	25	39,59	28,68 – 50,12
Séptimo año	14	31,09	20,31 – 42,47
Otros			
Primer año	0	100,00	-
Tercer año	0	100,00	-
Quinto año	0	100,00	-
Séptimo año	1	-	-

P= 0,834

Tabla 45: *Variables relacionadas con el acto quirúrgico.*

	Supervivencia General Univariante		Supervivencia General Multivariante	
	P-valor	HR (IC al 95%)	P-valor	HR (IC al 95%)
Tipo trasplante, bipulmonar	0,841	1,05 (0,61-1,81)	0,921	1,03 (0,49-2,15)
Isquemia 1º pulmón > 360 min	0,942	0,94 (0,23-3,87)	0,552	1,91 (0,22-16,18)
Isquemia 2º pulmón > 360 min	0,946	1,20 (0,70-2,03)	0,361	1,41 (0,67-2,95)
Tiempo cirugía (min)	0,482	1,01 (0,99-1,01)	0,101	1,01 (0,99-1,01)
Líquido de preservación				
Eurocollins				
Perfadex	0,835	1,06 (0,59-1,89)	0,417	1,076 (0,39-1,47)
Circulación extracorp., Si	0,019	3,41 (1,22-9,48)	0,877	0,88 (0,19-4,12)

Tabla 46: *Porcentaje de supervivencia en relación con la tensión arterial sistólica (TAS) al ingreso en UCI.*

	N	Porcentaje de supervivencia	IC 95%
TAS ≤ 100 mm Hg			
Primer año	17	67,76	45,73 – 82,40
Tercer año	9	43,56	22,92 – 62,58
Quinto año	7	32,67	14,23 – 52,64
Séptimo año	6	32,67	14,23 – 52,64
TAS 101 – 149 mm Hg			
Primer año	65	71,38	61,08 – 79,40
Tercer año	43	60,22	49,21 – 69,58
Quinto año	29	45,35	34,01 – 56,01
Séptimo año	17	33,33	22,09 – 44,96
TAS > 150			
Primer año	2	33,33	0,90 – 77,41
Tercer año	1	-	-
Quinto año	1	-	-
Séptimo año	1	-	-

P= 0,005

Tabla 47: *Porcentaje de supervivencia según valores de la presión pulmonar sistólica.*

	N	Porcentaje de supervivencia	IC 95%
Q1			
Primer año	20	65,97	45,95 – 80,05
Tercer año	10	50,07	30,25 – 67,02
Quinto año	10	50,07	30,25 – 67,02
Séptimo año	5	43,81	23,66 – 62,35
Q2			
Primer año	23	85,02	64,85 – 94,10
Tercer año	15	62,98	40,57 – 78,90
Quinto año	9	48,59	27,05 – 67,13
Séptimo año	7	36,44	16,45 – 56,85
Q3			
Primer año	16	60,43	39,87 – 75,88
Tercer año	11	55,39	34,49 – 72,05
Quinto año	8	38,77	18,91 – 58,34
Séptimo año	7	38,77	18,91 – 58,34
Q4			
Primer año	118	72,00	50,09 – 85,55
Tercer año	13	62,68	40,27 – 78,67
Quinto año	8	40,63	19,68 – 60,71
Séptimo año	4	24,38	7,03 – 47,21

P= 0,912

Tabla 48: *Porcentaje de supervivencia en función de valores de presión pulmonar diastólica.*

	N	Porcentaje de supervivencia	IC 95%
Q1			
Primer año	25	71,02	52,80 – 83,25
Tercer año	12	53,46	34,52 – 69,16
Quinto año	9	42,77	23,47 – 60,79
Séptimo año	6	37,42	18,73 – 56,17
Q2			
Primer año	16	61,30	40,00 – 77,00
Tercer año	11	47,15	26,52 – 65,33
Quinto año	9	37,72	18,72 – 56,71
Séptimo año	3	18,86	3,87 – 42,49
Q3			
Primer año	25	83,61	64,98 – 92,84
Tercer año	18	72,66	52,53 – 85,35
Quinto año	12	59,18	37,81 – 75,36
Séptimo año	10	53,26	31,38 – 71,01
Q4			
Primer año	11	60,79	34,77 – 79,10
Tercer año	8	53,19	27,20 – 73,64
Quinto año	5	30,40	9,95 – 54,09
Séptimo año	4	22,80	5,79 – 46,43

P= 0,207

Tabla 49: Asociación entre TAS, TAD, PPS y PPD con la mortalidad.

	Supervivencia General Univariante		Supervivencia General Multivariante	
	P-valor	HR (IC al 95%)	P-valor	HR (IC al 95%)
TAS ingreso UCI				
<100mmHg		1		1
100-150mmHg	0,630	0,87 (0,49-1,52)	0,792	1,09 (0,56-2,11)
>150mmHg	0,030	4,95 (1,40-17,49)	0,002	9,56 (2,33-39,26)
TAD ingreso UCI	0,950	0,99 (0,98-1,01)	0,228	1,01 (0,99-1,03)
Presión P. sist ingreso UCI				
12-27mmHg		1		
28-32mmHg	0,821	0,92 (0,45-1,86)		
33-40mmHg	0,753	1,11 (0,55-2,26)		
41-62mmHg	0,683	1,15 (0,57-2,34)		
Presión P. diast ingreso UCI				
12-27mmHg				
28-32mmHg	0,370	1,35 (0,69-2,63)		
33-40mmHg	0,314	0,70 (0,35-1,39)		
41-62mmHg	0,387	1,37 (0,67-2,79)		

Tabla 50: *Porcentaje de supervivencia en relación con la aparición de anemia al ingreso en UCI (medido por un valor de hematocrito (Hto) menor de 30%, y un valor de hemoglobina (Hb) menor de 9 g/dl).*

	N	Porcentaje de supervivencia	IC 95%
Hto ≤ 30 %			
Primer año	47	68,88	56,65 – 78,31
Tercer año	27	53,03	39,99 – 64,47
Quinto año	20	42,54	29,55 – 54,93
Séptimo año	12	31,34	18,68 – 44,82
Hto > 30 %			
Primer año	31	66,16	50,81 – 77,72
Tercer año	21	52,28	36,94 – 65,55
Quinto año	14	38,55	23,91 – 53,00
Séptimo año	9	31,54	17,47 – 46,62
P= 0,604			
Hb < 9 gr/dl			
Primer año	13	60,00	35,73 – 77,60
Tercer año	8	40,00	19,28 – 60,05
Quinto año	5	27,43	9,82 – 48,62
Séptimo año	3	13,71	2,46 – 34,45
Hb 9 - 11gr/dl			
Primer año	36	65,20	51,35 – 75,99
Tercer año	24	54,55	40,26 – 66,78
Quinto año	18	42,56	28,48 – 55,93
Séptimo año	11	33,61	20,00 – 47,78
Hb > 11 gr/dl			
Primer año	30	75,35	58,99 – 85,92
Tercer año	17	57,37	39,71 – 71,58
Quinto año	12	46,61	29,07 – 62,40
Séptimo año	8	40,79	22,69 – 58,15
P= 0,086			

Tabla 51: *Porcentaje de supervivencia en función de los niveles de sodio.*

	N	Porcentaje de supervivencia	IC 95%
Sodio ≤ 135			
Primer año	3	66,67	5,41 – 94,52
Tercer año	3	66,67	5,41 – 94,52
Quinto año	3	66,67	5,41 – 94,52
Séptimo año	1	-	-
Sodio 136 - 145			
Primer año	67	69,79	59,70 – 77,81
Tercer año	43	56,99	46,29 – 66,34
Quinto año	29	42,85	31,99 – 53,25
Séptimo año	19	35,66	24,85 – 46,59
Sodio > 145			
Primer año	10	58,24	31,71 – 77,53
Tercer año	3	19,97	3,45 – 46,25
Quinto año	3	19,97	3,45 – 46,25
Séptimo año	2	19,97	3,45 – 46,25

P= 0,199

Tabla 52: *Porcentaje de supervivencia en función de los niveles de potasio.*

	N	Porcentaje de supervivencia	IC 95%
Potasio ≤ 3 mg/dl			
Primer año	6	71,43	25,82 – 91,98
Tercer año	1	-	-
Quinto año	1	-	-
Séptimo año	1	-	-
Potasio 3,1 – 5 mg/dl			
Primer año	70	67,01	57,31 – 74,99
Tercer año	44	54,87	44,62 – 63,99
Quinto año	32	44,17	33,72 – 54,10
Séptimo año	20	34,23	23,87 – 44,83
Potasio ≥ 5 mg/dl			
Primer año	0	100,00	-
Tercer año	0	100,00	-
Quinto año	2	33,33	0,90 – 77,41
Séptimo año	1	-	-

P= 0,211

Tabla 53: *Porcentaje de supervivencia en función de la actividad protrombina.*

	N	Porcentaje de supervivencia	IC 95%
Actividad de protrombina >60			
Primer año	59	69,41	58,62 – 77,91
Tercer año	35	54,25	42,70 – 64,44
Quinto año	21	37,41	26,02 – 48,76
Séptimo año	12	28,48	17,53 – 40,41
Actividad de protrombina ≤ 60			
Primer año	22	66,53	47,74 – 79,88
Tercer año	15	52,83	34,16 – 68,45
Quinto año	14	49,06	30,57 – 65,18
Séptimo año	10	40,14	22,17 – 57,51

P= 0,557

Tabla 54: *Porcentaje de supervivencia en relación con la existencia de valores de urea mayor de 50 mg/dl al ingreso en UCI.*

Tiempo postrasplante	N	Porcentaje de supervivencia	IC 95%
Urea ≤ 50 mg/dl			
Primer año	69	66,77	57,02 – 74,79
Tercer año	39	50,94	40,60 – 60,36
Quinto año	27	39,78	29,43 – 49,92
Séptimo año	16	32,13	21,76 – 42,95
Urea > 50 mg/dl			
Primer año	10	81,82	44,74 – 95,12
Tercer año	9	72,73	37,08 – 90,28
Quinto año	7	54,55	22,85 – 77,96
Séptimo año	5	36,36	11,18 – 62,68

P= 0,254

Tabla 55: *Porcentaje de supervivencia en relación con la existencia de valores de creatinina (Cr) mayor de 1,5 mg/dl al ingreso en UCI.*

	N	Porcentaje de supervivencia	IC 95%
Creatinina ≤ 1,5 mg/dl			
Primer año	74	68,80	59,32 – 76,51
Tercer año	46	53,98	43,86 – 63,05
Quinto año	33	42,73	32,57 – 52,50
Séptimo año	20	33,12	23,08 – 43,48
Creatinina > 1,5 mg/dl			
Primer año	5	57,14	17,19 – 83,71
Tercer año	2	38,10	6,12 – 71,64
Quinto año	1	-	-
Séptimo año	1	-	-

P= 0,245

Tabla 56: *Asociación entre variables analíticas y mortalidad.*

	Supervivencia General Univariante		Supervivencia General Multivariante	
	P-valor	HR (IC al 95%)	P-valor	HR (IC al 95%)
Hematocrito < 30% ingreso UCI	0,605	1,12 (0,71-1,79)	0,833	1,01 (0,94-1,07)
Hemoglobina ingreso UCI (g/dl)				
<9		1		1
9-10,9	0,104	0,61 (0,34-1,10)	0,885	0,94 (0,45-1,96)
≥11	0,032	0,49 (0,26-0,94)	0,597	0,79 (0,33-1,86)
Glucosa > 200 mg/dl ingreso UCI	0,150	1,01 (0,99-1,01)	0,451	0,99 (0,99-1,01)
Creatinina > 1,5 mg/dl ingreso UCI	0,252	1,71 (0,68-4,29)	0,601	0,77 (0,30-1,99)
Urea > 50 mg/dl ingreso UCI	0,258	0,63 (0,28-1,39)	0,062	0,38 (0,14-1,04)
Sodio ingreso UCI (mEq/l)				
136-145		1		1
<135	0,544	0,69 (0,21-2,23)	0,623	0,72 (0,20-2,59)
>146	0,755	1,22 (0,33-4,46)	0,602	0,68 (0,17-2,78)
K > 3mEq/l ingreso UCI	0,153	0,53 (0,25-1,23)	0,205	0,72 (0,44-1,18)
Actividad de protrombina < 60% ingreso UCI	0,558	0,85 (0,51-1,43)	0,267	1,01 -,99-1,03)

Tabla 57: *Porcentaje de supervivencia en función de la necesidad de transfusión de plasma durante el acto quirúrgico y en las 24 primeras horas del postoperatorio.*

	N	Porcentaje de supervivencia	IC 95%
No necesidad de plasma			
Primer año	65	73,85	63,54 – 81,65
Tercer año	43	61,13	49,92 – 70,56
Quinto año	29	46,08	34,55 – 56,84
Séptimo año	18	38,00	26,37 – 49,50
Transfusión de plasma			
Primer año	11	41,67	22,24 – 60,06
Tercer año	4	19,05	5,39 – 39,01
Quinto año	3	12,70	2,35 – 32,14
Séptimo año	2	6,35	0,45 – 24,50

P= 0,000

Tabla 58: *Porcentaje de supervivencia según la necesidad de transfusión de sangre durante el acto quirúrgico y en las primeras 24 horas del postoperatorio.*

	N	Porcentaje de supervivencia	IC 95%
No necesidad de sangre			
Primer año	42	79,30	65,73 – 87,97
Tercer año	26	64,22	49,15 – 75,87
Quinto año	17	47,89	32,27 – 61,93
Séptimo año	13	38,31	23,15 – 53,31
Transfusión de sangre			
Primer año	35	57,75	44,68 – 68,78
Tercer año	21	42,59	29,77 – 54,81
Quinto año	15	31,80	19,85 – 44,40
Séptimo año	7	25,04	13,39 – 38,54

P= 0,024

Tabla 59: *Porcentaje de supervivencia en relación de la necesidad de reintervención por sangrado en las primeras horas en UCI.*

	N	Porcentaje de supervivencia	IC 95%
No sangrado			
Primer año	78	73,05	63,75 – 80,33
Tercer año	49	57,23	47,04 – 66,17
Quinto año	32	42,25	31,98 – 52,15
Séptimo año	20	34,08	23,89 – 44,51
Reintervención por sangrado			
Primer año	4	30,00	7,11 – 57,79
Tercer año	4	30,00	7,11 – 57,79
Quinto año	4	30,00	7,11 – 57,79
Séptimo año	3	20,00	3,09 – 47,47

P= 0,023

Tabla 60: *Porcentaje de supervivencia en función de la necesidad de hemofiltración.*

	N	Porcentaje de supervivencia	IC 95%
No hemofiltración			
Primer año	79	71,31	62,08 – 78,68
Tercer año	50	57,07	47,09 – 65,85
Quinto año	35	43,84	33,72 – 53,49
Séptimo año	22	34,67	24,64 – 44,88
Hemofiltración			
Primer año	3	25,00	3,71 – 55,81
Tercer año	2	12,50	0,66 – 42,27
Quinto año	1	-	-
Séptimo año	1	-	-

P= 0,000

Tabla 61: *Porcentaje de supervivencia en relación con la aparición de fallo primario del injerto grave.*

	N	Porcentaje de supervivencia	IC 95%
Ausencia de edema de reperfusión			
Primer año	65	68,66	58,49 – 76,82
Tercer año	39	54,13	43,31 – 63,75
Quinto año	26	40,38	29,44 – 51,05
Séptimo año	17	32,83	22,09 – 43,98
Edema de reperfusión			
Primer año	18	68,50	46,72 – 82,85
Tercer año	14	55,87	34,49 – 72,74
Quinto año	10	42,98	23,30 – 61,29
Séptimo año	6	30,70	12,75 – 50,81

P= 0,963

Tabla 62: *Porcentaje de supervivencia en función de la utilización de inotrópicos.*

	N	Porcentaje de supervivencia	IC 95%
No inotrópicos			
Primer año	26	70,85	53,54 – 82,69
Tercer año	15	58,12	40,07 – 72,47
Quinto año	11	45,29	26,87 – 62,04
Séptimo año	6	34,94	17,16 – 53,40
Inotrópicos			
Primer año	57	67,67	56,70 – 76,43
Tercer año	37	52,69	41,18 – 62,95
Quinto año	25	39,21	28,10 – 50,13
Séptimo año	17	31,37	20,58 – 42,73

P= 0,398

Tabla 63: *Porcentaje de supervivencia en pacientes que desarrollan rechazo en el primer mes.*

Tiempo postrasplante	N	Porcentaje de supervivencia	IC 95%
Sin rechazo en el 1º mes			
Primer año	51	66,82	55,19 – 76,08
Tercer año	30	49,89	37,77 – 60,87
Quinto año	23	37,85	26,22 – 49,41
Séptimo año	16	33,96	22,59 – 45,66
Rechazo en el 1º mes			
Primer año	34	73,37	58,55 – 83,59
Tercer año	23	61,07	45,26 – 73,58
Quinto año	13	44,91	28,46 – 60,04
Séptimo año	7	26,94	12,16 – 44,20

P= 0,845

Tabla 64: *Porcentaje de supervivencia según la existencia de dehiscencia de la sutura bronquial.*

	N	Porcentaje de supervivencia	IC 95%
No evidencia de dehiscencia			
Primer año	80	72,90	63,73 – 80,11
Tercer año	50	57,35	47,28 – 66,19
Quinto año	35	44,01	33,81 – 53,73
Séptimo año	22	34,80	24,72 – 45,07
Dehiscencia			
Primer año	3	22,22	3,37 – 51,31
Tercer año	3	22,22	3,37 – 51,31
Quinto año	1	-	-
Séptimo año	1	-	-

P= 0,000

Tabla 65: *Porcentaje de supervivencia según el tiempo de estancia en UCI.*

	N	Porcentaje de supervivencia	IC 95%
Q1			
Primer año	22	82,17	62,17 – 92,21
Tercer año	12	63,39	40,52 – 79,45
Quinto año	8	45,38	22,87 – 65,50
Séptimo año	7	38,90	17,50 – 59,96
Q2			
Primer año	25	77,42	58,40 – 88,54
Tercer año	16	60,20	40,56 – 75,17
Quinto año	9	40,99	21,66 – 59,46
Séptimo año	6	30,74	13,47 – 49,96
Q3			
Primer año	20	73,08	51,69 – 86,15
Tercer año	17	61,54	40,34 – 77,13
Quinto año	12	45,83	26,25 – 63,44
Séptimo año	7	30,56	13,42 – 49,66
Q4			
Primer año	14	44,83	26,52 – 61,57
Tercer año	10	36,98	19,81 – 54,27
Quinto año	9	32,87	16,49 – 50,33
Séptimo año	5	32,87	16,49 – 50,33

P= 0,130

Tabla 66: *Porcentaje de supervivencia en función del número de horas que el paciente necesitó de ventilación mecánica en total.*

	N	Porcentaje de supervivencia	IC 95%
Q1			
Primer año	24	82,58	63,05 – 92,36
Tercer año	14	70,96	49,97 – 84,40
Quinto año	9	47,64	25,07 – 67,21
Séptimo año	7	41,69	20,06 – 62,09
Q2			
Primer año	22	74,18	54,83 – 86,21
Tercer año	12	57,40	36,65 – 73,57
Quinto año	8	52,19	31,24 – 69,52
Séptimo año	5	29,82	10,65 – 52,01
Q3			
Primer año	24	76,84	57,46 – 88,23
Tercer año	20	63,48	43,81 – 77,86
Quinto año	13	43,18	25,34 – 59,82
Séptimo año	7	37,01	18,95 – 55,21
Q4			
Primer año	14	48,15	28,69 – 65,19
Tercer año	9	35,31	17,76 – 53,41
Quinto año	8	20,90	14,38 – 49,10
Séptimo año	6	25,75	10,49 – 44,20

P= 0,091

Tabla 67: *Porcentaje de supervivencia en función del número de horas que el paciente necesitó de ventilación mecánica hasta la extubación.*

	N	Porcentaje de supervivencia	IC 95%
Q1			
Primer año	19	65,63	45,44 – 79,86
Tercer año	13	61,52	41,15 – 76,66
Quinto año	8	39,48	19,37 – 59,08
Séptimo año	6	39,48	19,37 – 59,08
Q2			
Primer año	21	73,02	53,17 – 85,51
Tercer año	11	56,50	35,75 – 72,84
Quinto año	8	49,43	27,53 – 68,06
Séptimo año	5	28,25	9,78 – 50,29
Q3			
Primer año	23	79,16	59,36 – 90,06
Tercer año	15	55,83	35,28 – 72,18
Quinto año	9	35,45	17,84 – 53,58
Séptimo año	6	25,32	10,08 – 43,95
Q4			
Primer año	20	65,60	45,49 – 79,79
Tercer año	16	58,08	38,04 – 73,68
Quinto año	13	50,34	30,79 – 67,03
Séptimo año	8	44,04	24,02 – 62,41

P= 0,975

Tabla 68: *Asociación de diferentes variables con la mortalidad.*

	Supervivencia General Univariante		Supervivencia General Multivariante	
	P-valor	HR (IC al 95%)	P-valor	HR (IC al 95%)
CH transf. 24h (IQ + UCI)	0,026	1,71 (1,06-2,75)	0,726	0,89 (0,46 -1,70)
Plasma transf. 24h (IQ + UCI)	<0,001	2,80 (1,66-4,75)	0,049	2,06 (1,01-4,02)
Edema reperfusión, Si	0,964	0,98 (0,57-1,69)	0,272	0,70 (0,37-1,31)
Uso inotrópicos 12h, Si	0,399	1,24 (0,74-2,77)	0,546	1,18 (0,67-2,07)
Uso óxido nítrico, Si				
Uso prostoglandinas (3 d.), Si				
Hemofiltración en UCI, Si	<0,001	5,02 (2,.64-12,31)	0,001	5,63 (1,07-1,29)
Rechazo primer mes, Si	0,840	1,04 (0,66-1,64)	0,603	1,14 (0,68-1,92)
Dehiscencias de suturas, Si	0,001	3,53 (1,66-7,47)	0,014	2,86 (1,23-6,64)
Sangrado quirúrgico 1ª 24h, Si	0,027	2,21 (1,09-4,46)	0,060	3,02 (0,95-9,61)
Horas VM hasta extubar				
Primer cuartil		1		
Segundo cuartil	0,942	1,02 (0,51-2,05)		
Tercer cuartil	0,673	1,15 (0,59-2,22)		
Cuarto cuartil	0,891	1,04 (0,53-2,06)		
Horas VM en UCI (totales)				
Primer cuartil		1		1
Segundo cuartil	0,496	1,28 (0,62-2,63)	0,576	1,24 (0,58-2,65)
Tercer cuartil	0,408	1,33 (0,67-2,65)	0,271	1,53 (0,71-3,27)
Cuarto cuartil	0,020	2,23 (1,13-4,41)	0,019	2,80 (1,18-6,64)
Estancia UCI	0,370	1,08 (0,51-1,27)	0,689	0,99 (0,98-1,01)

Tabla 69: *Porcentaje de supervivencia en el tiempo en relación con la oxigenación arterial (medida por el cociente PaO_2/FiO_2) a las 24 horas de estancia en UCI.*

	N	Porcentaje de supervivencia	IC 95%
$PaO_2/FiO_2 \leq 100$			
Primer año	1	-	-
Tercer año	1	-	-
Quinto año	1	-	-
Séptimo año	1	-	-
PaO_2/FiO_2 101 - 200			
Primer año	8	57,35	30,64 – 77,01
Tercer año	4	28,68	7,62 – 54,56
Quinto año	3	28,68	7,62 – 54,56
Séptimo año	2	14,34	1,05 – 43,66
PaO_2/FiO_2 201 - 300			
Primer año	20	86,36	63,44 – 95,39
Tercer año	18	77,27	53,74 – 89,85
Quinto año	12	58,33	35,02 – 75,81
Séptimo año	9	51,85	28,42 – 70,97
PaO_2/FiO_2 301 - 400			
Primer año	26	58,59	42,57 – 71,56
Tercer año	15	43,37	28,12 – 57,69
Quinto año	9	27,26	13,94 – 42,44
Séptimo año	6	22,72	10,07 – 38,42
PaO_2/FiO_2 401 - 500			
Primer año	27	81,71	63,73 – 91,34
Tercer año	16	69,82	49,53 – 83,22
Quinto año	14	60,51	39,25 – 76,35
Séptimo año	8	44,01	23,01 – 63,22

P=0,001

Tabla 70: *Porcentaje de supervivencia en el tiempo en relación con la oxigenación arterial (medida por el cociente PaO₂/FiO₂) a las 12 horas de estancia en UCI.*

	N	Porcentaje de supervivencia	IC 95%
PaO₂/FiO₂ ≤ 100			
Primer año	3	100,00	-
Tercer año	2	50,00	0,60 – 91,04
Quinto año	2	50,00	0,60 – 91,04
Séptimo año	1	-	-
PaO₂/FiO₂ 101 - 200			
Primer año	16	75,19	50,26 – 88,85
Tercer año	12	59,38	34,82 – 77,30
Quinto año	9	48,58	25,47 – 68,31
Séptimo año	7	41,64	19,32 – 62,70
PaO₂/FiO₂ 201 - 300			
Primer año	19	55,88	37,82 – 70,59
Tercer año	13	45,24	27,60 – 61,34
Quinto año	9	37,70	20,95 – 54,40
Séptimo año	8	37,70	20,95 – 54,40
PaO₂/FiO₂ 301 - 400			
Primer año	24	74,44	55,31 – 86,32
Tercer año	17	64,25	44,69 – 78,42
Quinto año	10	38,92	20,62 – 56,89
Séptimo año	5	27,80	11,43 – 46,97
PaO₂/FiO₂ 401 - 500			
Primer año	22	73,04	53,23 – 85,52
Tercer año	11	56,05	35,16 – 72,56
Quinto año	9	44,84	24,03 – 63,69
Séptimo año	5	30,75	11,72 – 52,26

P= 0,722

Tabla 71: *Porcentaje de supervivencia en el tiempo en relación con la oxigenación arterial (medida por el cociente PaO_2/FiO_2) a la llegada a UCI.*

	N	Porcentaje de supervivencia	IC 95%
$PaO_2/FiO_2 \leq 100$			
Primer año	12	78,57	47,25 – 92,54
Tercer año	8	55,56	26,36 – 77,17
Quinto año	5	31,75	9,94 – 56,53
Séptimo año	3	23,81	5,82 – 48,47
PaO_2/FiO_2 101 - 200			
Primer año	14	63,44	39,95 – 79,80
Tercer año	10	53,24	30,35 – 71,66
Quinto año	8	47,32	24,91 – 66,85
Séptimo año	7	40,56	18,90 – 61,34
PaO_2/FiO_2 201 - 300			
Primer año	9	66,46	45,40 – 80,94
Tercer año	3	53,41	32,47 – 70,48
Quinto año	3	37,45	17,90 – 57,09
Séptimo año	1	29,96	11,52 – 51,06
PaO_2/FiO_2 301 - 400			
Primer año	22	69,06	50,05 – 82,03
Tercer año	15	54,98	35,84 – 70,55
Quinto año	12	43,20	24,92 – 60,23
Séptimo año	9	34,56	17,54 – 52,28
PaO_2/FiO_2 401 - 500			
Primer año	20	74,07	53,19 – 86,70
Tercer año	10	58,89	36,05 – 75,97
Quinto año	7	44,87	21,78 – 65,61
Séptimo año	3	33,65	11,09 – 58,31

P= 0,991

Tabla 72: Asociación entre las gasometrías post trasplante y la mortalidad.

	Supervivencia General Univariante		Supervivencia General Multivariante	
	P-valor	HR (IC al 95%)	P-valor	HR (IC al 95%)
PO2 /FiO2 mmHg ingreso UCI				
≤100		1		1
101-200	0,955	0,97 (0,43-2,17)	0,914	1,05 (0,41-2,63)
201-300	0,974	1,01 (0,46-2,21)	0,521	0,75 (0,31-1,80)
301-400	0,838	0,92 (0,43-1,97)	0,975	1,01 (0,43-2,34)
>400	0,708	0,85 (0,37-1,95)	0,958	1,02 (0,41-2,50)
PO2 /FiO2 mmHg a 12h UCI				
≤100		1		1
101-200	0,694	0,74 (0,16-3,29)	0,779	0,78 (0,15-4,10)
201-300	0,894	1,13 (0,26-4,82)	0,745	1,30 (0,25-6,16)
301-400	0,778	0,81 (0,18-3,48)	0,906	0,90 (0,18-4,50)
>400	0,807	0,83 (0,19-3,62)	0,911	0,91 (0,18-4,60)
PO2 /FiO2 mmHg a 24 h UCI				
≤100		1		1
101-200	0,402	0,41 (0,05-3,24)	0,081	0,13 (0,01-0,28)
201-300	0,057	0,13 (0,01-1,06)	0,010	0,05 (0,01-0,48)
301-400	0,249	0,30 (0,40-2,29)	0,061	0,12 (0,01-1,10)
>400	0,052	0,13(0,01-1,02)	0,012	0,05 (0,01-0,53)

— ○ DISCUSIÓN

Discusión

Desde que en 1963 Hardy realizara el primer trasplante de pulmón con éxito, son muchas las barreras que se han tenido que superar. Las mejoras en la técnica quirúrgica, en la inmunosupresión y en el manejo postoperatorio del paciente trasplantado han llevado al trasplante de pulmón a convertirse en una técnica aceptada a nivel mundial para el tratamiento de las enfermedades pulmonares progresivas e irreversibles, en las que el tratamiento farmacológico o los tratamientos alternativos han fracasado. Lo que hace 80 años parecía una utopía, se ha convertido en una realidad para un creciente número de pacientes en todo el mundo.

El programa de trasplante de pulmón del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla se inició en 1997, habiéndose realizado hasta la fecha mas de 400 trasplantes, 49 en el último año. Desde el año 2008 nuestro equipo realiza mas de 30 trasplante anuales. Este dato es importante porque hasta 2012, de los 139 centros del mundo que realizaban trasplante de pulmón, apenas 30 hospitales superaban esta actividad.

Otra peculiaridad del programa es que está asentado en una comunidad autónoma de 580.000 habitantes, siendo los beneficiarios del trasplante en la mayoría de las ocasiones pacientes de otras regiones. En el último año, de los 49 trasplantes realizados, sólo 3 pertenecían a Cantabria. Esta situación nos ha llevado a la realización de jornadas formativas para instruir a los profesionales sanitarios pertenecientes a otros Servicios Autonómicos de salud. Hemos conseguido que cada área cree unidades responsables que conozcan el momento adecuado de remitirnos para valoración al paciente; que optimicen el tratamiento en la fase pretrasplante y colaboren con

nosotros en el seguimiento postrasplante. También, los especialistas de las regiones para las que somos referencia, cuentan con comunicación directa con nuestro equipo a cualquier hora los 365 días del año. Consideramos que esta colaboración estrecha va en beneficio de nuestros pacientes. Por un lado, porque pueden contar con un equipo especializado cerca de su domicilio, independientemente de lo lejos que se encuentren del centro trasplantador. Y por el otro, porque da respaldo y confianza y a la vez protagonismo e implicación a los médicos responsables del área.

A la hora de comparar los resultados de nuestra serie, recurrimos al registro internacional de "The International Society of Heart and Lung Transplantation (IHSLT)", que recoge los resultados estadísticos de diferentes áreas trasplantadoras: ET (Eurotransplant), de la Scandiatransplant, de la UKTSSA (United Kingdom Transplant Service Authority), la ANZCORT (Australia and New Zealand Cardiothoracic Organ Transplant Registry), la UNOS (United Network for Organ Sharing) y de otros 72 centros repartidos en América del Norte, América Central, Sudamérica y Asia.

Aunque se trata de la base de datos más completa a la hora de analizar la situación del trasplante de pulmón, no se incluyen todos los centros trasplantadores, por lo que también recurrimos al registro de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT), y a las series publicadas por otros grupos.

La EPOC representa la principal indicación para realizar un trasplante de pulmón en la mayoría de las series. Según el registro de la IHSLT, supone el 34% de los TP (40% si incluimos el DA1AT)^[66]; y si revisamos el de la ONT el 36% de los TP^[67]. En nuestra serie también constituye la indicación más frecuente, representando el 37% de todos los trasplantes realizados.

Existe una gran controversia, sobre la influencia del trasplante de pulmón en la mejora de la supervivencia de estos pacientes^[112]. Aunque hoy en día se discute sobre si la aumenta, si que está claro que mejora la ca-

lidad de vida, por lo que desde el punto de vista ético, parece claro que debemos esforzarnos en seleccionar a aquellos pacientes que realmente se vayan a beneficiar con el trasplante. La aparición de parámetros pronósticos que nos facilitan el determinar el momento mas adecuado de incluir en lista de espera a un paciente o de realizar el trasplante, ayudan a la unificación de criterios, lo cual queda reflejado en la igualdad en el porcentaje de pacientes con EPOC que se trasplantan en el mundo.

En nuestra serie se lograron unas supervivencias al primer, tercer, quinto y séptimo año de 69%, 54%, 41% y 32% respectivamente.

Hay mucho publicado en la literatura sobre supervivencia en el trasplante de pulmón. Sin embargo, son muy pocas las series que han publicado sus resultados teniendo en cuenta únicamente los trasplantados por EPOC. El registro de la ISHLT que cuenta con más de 11000 trasplantes analizados, observó que los pacientes con EPOC, al primer año logran supervivencias del 81%, muy buenas en comparación con otras patologías trasplantadas. Cuando analizaron la supervivencia al tercer, al quinto y décimo años, ésta baja al 62%, 55% y 28% respectivamente^[68]. Para interpretar estos resultados se debe de tener en cuenta que se trata de un registro de cumplimentación voluntaria, y que probablemente los centros con peores resultados puedan evitar participar. Por este hecho pensamos que estas supervivencias puedan no representar fielmente lo que ocurre a nivel internacional con la supervivencia de los trasplantados.

Burton publicó los resultados del equipo de Copenhague. En su serie incluyó 175 casos de EPOC, presentando supervivencias de 81%, 68%, 57% al primer, tercer y quinto años, sin diferenciar entre la patología que indica el trasplante^[113].

De Perrot y Cassivi publicaron una supervivencia a los 5 años de 55% y 58% respectivamente^[58, 114], y otras series internacionales como la del Registro internacional de Japón o la de Kreisel y colaboradores en St Louis^[115], presentaron resultados similares.

	SUPERVIVENCIA				
	N	Primer año (%)	Tercer año (%)	Quinto año (%)	Décimo año (%)
Alvarez (HUMV)	133	69	54	41	-
ISHLT, 2012 ^[66]	11587	81	62	55	28
Burton, 2005 (Copenhague) ^[113]	175	81	68	57	-
De Perrot, 2004 (Toronto) ^[58]	501	-	-	55	35
Cassivi, 2002 (Clínica Mayo) ^[114]	306	-	-	58	-
Kreisel St. Luis ^[115]	1000	84	-	56	32
Cano, 2008 (Vall de Hebron) ^[116]	63	75,9	65,67	55,87	42,05
Delgado, 2009 (H.U. J. Canalejo) ^[117]	62	88-92 TUP/TBP	75-75 TUP/TBP	59-56 TUP/TBP	

A nivel nacional, el grupo de Barcelona, publicó su supervivencia al año del 75% y a los cinco años del 55%^[116]. El grupo de La Coruña^[117], consigue supervivencias de 88-92% y 59-56% al año y cinco años, según se realizara TUP o TBP respectivamente. Nuestro centro publicó sus resultados en 2009, sin que se aprecien diferencias con los resultados actuales^[118].

Al comparar estos resultados con los nuestros, observamos que nuestra serie consigue supervivencias algo inferiores a las recogidas en la literatura. A la hora de analizarlo, debemos de tener en cuenta el hecho de que la edad media de nuestros receptores es con diferencia mayor (8 años) a la de las series con las que nos comparamos. Los receptores más añosos (el 25% eran mayores de 60 años), con mas comorbilidades y menor esperanza de vida, presuponen ya de por sí, una menor expectativa de supervivencia en el tiempo.

También hay que tener en cuenta que alguno de estos trabajos habla de supervivencias sin diferenciar la causa que motivó el trasplante. De estos grupos, únicamente Cassivi y los equipos nacionales analizaron la supervivencia en pacientes con la misma patología que nosotros hemos estudiado. Las conclusiones vertidas de comparar estos resultados con los nuestros, deben de interpretarse con cautela, pues podríamos caer en un sesgo de interpretación, ya que las otras series incluyen patologías como por ejemplo la fibrosis quística que presentan las mejores tasas de supervivencia, relacionado con el hecho de que estos pacientes son por lo general más jóvenes.

El número de trasplantes realizado anualmente por el centro trasplantador también se relaciona con la supervivencia, y los resultados son en general mejores a medida que aumenta la actividad trasplantadora anual. Esto ocurre con nuestra serie, que está lastrada por unos malos resultados al inicio. Desde el 2009 hemos observado una menor mortalidad perioperatoria, explicado por una mayor experiencia y por las iniciativas de mejora en la técnica y en las fases pre y postrasplante que se han implantado en el programa.

Por tanto, como vemos, la supervivencia no sólo debe analizarse desde un punto de vista global, sino que es preciso analizar las características de cada serie.

A pesar de la menor supervivencia obtenida en nuestros resultados, consideramos que nuestro programa de trasplante pulmonar presenta supervivencias comparables a las de las grandes series internacionales basándonos en que las características de los receptores son diferentes. Además, pensamos que las nuevas medidas implementadas en los últimos años, permitirán un margen de mejora que se reflejará en los resultados de los próximos años.

Múltiples factores se han relacionado con la supervivencia y los resultados del trasplante pulmonar en general, y que serán analizados a continuación.

1 Variables relacionadas con el receptor

Edad

La edad media de nuestros receptores fue de 55,11 años, con una mediana de 56 años. Compararnos con el registro nacional donde la edad media es de 48,2 ^[69], puede inducirnos a error, pues en este registro se incluye la aportación de nuestro hospital. Si prescindieramos de nuestros receptores, la edad media bajaría, aumentándose más la diferencia. Si nos fijamos en otros grupos internacionales donde la edad media oscila entre los 50 y 55 años^[114, 119-121], también se observa la tendencia actual a trasplantar pacientes más añosos. Aunque los protocolos internacionales establecen unos límites de edad de 60 y 65 años para el TBP y el TUP respectivamente, se viene observando un incremento en la edad de los receptores trasplantados como se refleja en los datos de la ISHLT, que entre el 2004 y el 2011 registró un 7% de pacientes mayores de 65 años^[120]. En nuestra serie, el 25% de los pacientes fueron mayores de 60 años, teniendo en el programa receptores mayores de 65.

Nuestros receptores son más añosos que los de otros grupos. En parte se puede explicar porque en esta serie se analizó únicamente el enfisema pulmonar, excluyendo los trasplantes realizados a pacientes con otras patologías que habitualmente se trasplantan a edades más tempranas (Fibrosis Quística, HP, etc).

Este hecho hace especial nuestro programa. El presentar una edad media hasta 8 años superior a la de otras series, supone un handicap a la hora de analizar y comparar los resultados. Está constatado que los pacientes mayores presentan un menor índice de supervivencia, debido principalmente a las comorbilidades presentes asociadas a la edad, y también debido a la combinación de los efectos deletéreos de la inmunosupresión con esas posibles comorbilidades. Asimismo, la supervivencia a largo plazo se ve deteriorada de forma notable.

Los resultados de este trabajo establecieron la edad como un factor de riesgo de mortalidad, con significación estadística ($p < 0,05$) para aquellos receptores de más edad, situados en el tercer y cuarto cuartil. Sin embargo, no se pudo corroborar al realizar el análisis multivariante posiblemente por el valor del tamaño muestral.

La ISHLT no encuentra la edad como un factor de riesgo de mortalidad precoz. Es en la supervivencia a medio y largo plazo donde se reflejan diferencias importantes en función de los grupos de edad, siendo peor en aquellos pacientes que superan los 60 años. Destacan que la supervivencia media de los pacientes mayores de 65 años es de 3 años en comparación con los 6 años del grupo de edad situado entre los 35-49 años.

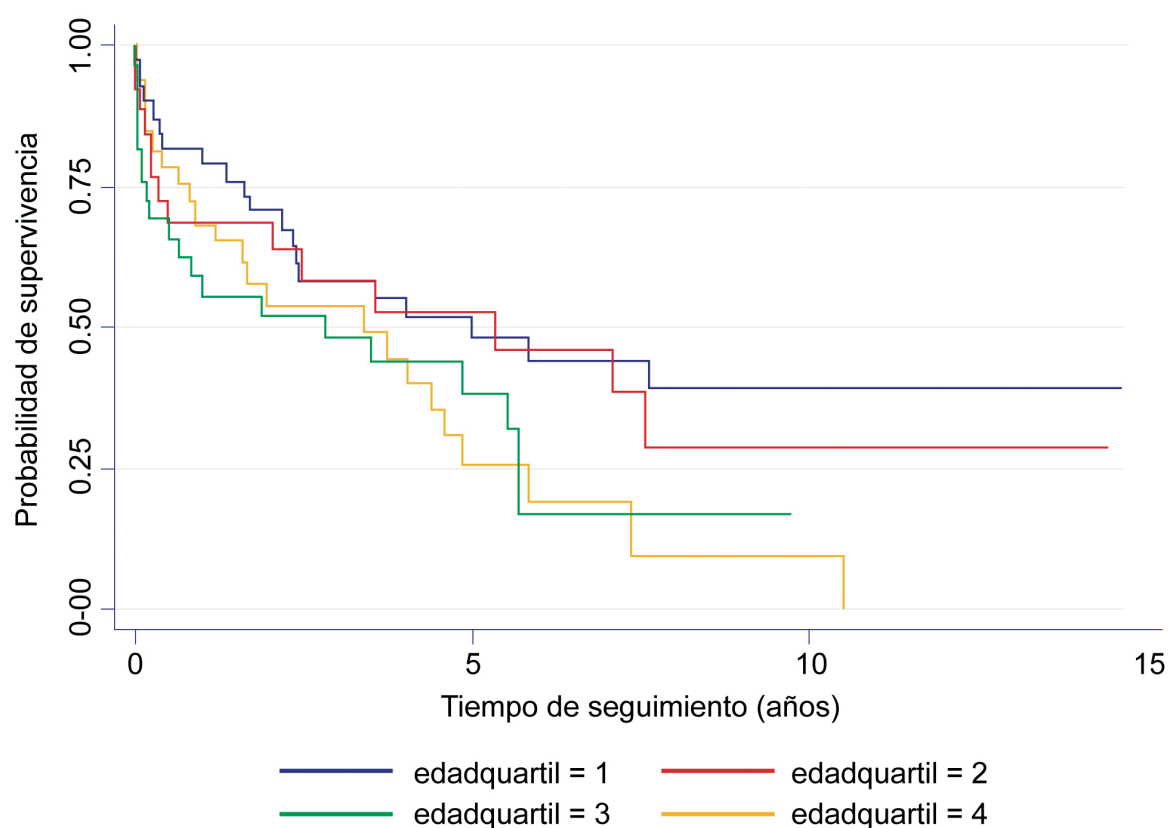


Figura 1. *Supervivencia del trasplante pulmonar en el HUMV según grupo de edad del receptor dividido en cuartiles.*

Estos resultados se observan en nuestro centro, donde la supervivencia precoz, según datos recogidos por la ONT, es superior a la media nacional, debido a la mejora en la técnica quirúrgica y a los cuidados y manejo postoperatorios.

Nuestros resultados coinciden también con los publicados por otros centros, que asocian mayor mortalidad en sus receptores de edad superior a 60 años^[113, 122].

Consideramos que la edad no se debe analizar como una variable independiente que condicione la realización o no realización de un trasplante pulmonar. El paciente debe de ser valorado de una forma global, considerando otros aspectos como el estado físico y las comorbilidades asociadas.

Por otro lado, tenemos que ser coherentes y poner el límite en algún punto. Hay que tener en cuenta que estos receptores de edad más avanzada y que ya han disfrutado de años de vida, compiten directamente con receptores jóvenes, con más años que vivir y con mejores supervivencias estimadas.

A pesar de esto, consideramos que ser mayor de 65 años, no debe ser una contraindicación absoluta. A pesar de presentar una tasa de mortalidad mayor a largo plazo, supone una mejora importante en la calidad de vida de estos pacientes, y por ello, el trasplante de pulmón no debe de privarse como norma a aquellos pacientes que estén en condiciones de soportar el procedimiento.

Sexo

En nuestra serie se han trasplantado mayoritariamente varones (78,20%). Esto contrasta con lo recogido en los registros de la ISHLT^[66] o en otros trabajos^[114], donde la desigualdad en el género no es tan llamativa. En parte se puede deber al aumento del tabaquismo en la población femenina, cuyas consecuencias se ven ya en la sociedad norteamericana desde hace años, y comenzarán a verse próximamente en Europa.

La variable sexo en el análisis no constituyó de forma aislada una variable asociada a peor supervivencia. En la literatura hemos encontrado el estudio realizado por Trulock, que después de analizar más de 13000 trasplantados, objetivó peor supervivencia entre los varones^[123].

La mayor prevalencia de EPOC en nuestros pacientes se debe al mayor porcentaje de fumadores varones que ha habido en las últimas décadas. Aunque esta circunstancia tenderá a cambiar en un futuro próximo, no creemos que vaya a influir en los resultados.

Indicación del trasplante

De todos nuestros pacientes con EPOC trasplantados, el 20,30% fue por un DA1AT. En la literatura consultada, este porcentaje varía mucho, desde el 5% recogido en el último registro de la ISHLT[66] o el 17% del grupo de Toronto^[58] y el 28% publicado por Cassivi^[114] o por el grupo de La Coruña^[117]. La supervivencia al año, tres, cinco y siete años no encontró significación estadística entre los dos grupos. Los pacientes con DA1AT, que son más jóvenes y asocian por lo general menor comorbilidad, presentan una supervivencia similar a la de los pacientes con enfisema. A la misma conclusión llegan Günes^[119] y Cassivi en sus trabajos.

Nuestros resultados de supervivencia en la EPOC coinciden con los publicados en la literatura mundial. En este trabajo no se han realizado comparaciones con otras indicaciones de trasplante, pero en un trabajo publicado sobre nuestra serie, la fibrosis pulmonar presentó las mayores tasas de mortalidad precoz, mientras que los pacientes con EPOC tienen los mejores índices de supervivencia perioperatoria^[118]. Sin embargo, son los pacientes con fibrosis quística los que obtienen mejor supervivencia no sólo a corto plazo sino también a medio y largo plazo.

Año del trasplante

Al analizar el año del trasplante como factor de mortalidad, sólo observamos significación estadística en los dos primeros años del programa. Comenzar un programa requiere un periodo de aprendizaje que puede influir en los resultados finales. Los primeros años se vieron influenciados negativamente por la falta de experiencia del equipo trasplantador. Con el paso del tiempo, y a medida que aumentó el número de trasplantes realizados, con el perfeccionamiento de la técnica, la mejora en los líquidos de preservación y en el manejo intra y postoperatorio, se ha conseguido una mejora de la supervivencia de los pacientes comparable a la de las grandes series internacionales.

Además, desde el reconocimiento del programa como unidad de referencia nacional en el año 2008 se garantiza la atención de calidad, segura y eficiente de los pacientes que acuden a ser valorados o tratados a nuestro centro. La participación en el Registro Español de Trasplante de pulmón y en el Registro Internacional ayuda al programa a tener una continua autocrítica con el único fin de mejorar.

Las medidas adoptadas en nuestro centro desde entonces, como son la elaboración de guías clínicas por comités multidisciplinares, la disponibilidad de un fisioterapeuta permanentemente para la rehabilitación de nuestros pacientes, o la adquisición de dispositivos como la ECMO o EVLP, nos hace ser optimistas y pensar en una mejoría de los resultados que empezarán a ser visibles a corto plazo. De hecho, según datos del registro nacional de la ONT (periodo 2001-2012), actualmente, ya hemos observado un aumento en la supervivencia al año y a los cinco años.

Test de la marcha de los 6 minutos

La tolerancia al ejercicio de los pacientes en el momento de su inclusión en lista de espera se mide con el test de la marcha de los 6 minutos o también conocido como “walking test”. Hay mucho en la literatura publicado sobre el test de marcha como predictor de mortalidad en los pacientes con EPOC, hasta el punto de que se ha incluido dentro del índice BODE como criterio para referir e incluir a estos pacientes en la lista de espera de trasplante pulmonar.

Entre todos, destaca el trabajo de Casanova^[124] que estudió a 576 pacientes con EPOC durante 3 años. Llegó a la conclusión de que el test de 6 minutos era un buen predictor de mortalidad para pacientes con un VEMS < 50%.

En nuestra serie se establecieron 2 puntos de corte para el estudio de esta variable dividiendo a los receptores en 3 grupos: pacientes con valor del walking test menor de 100 metros, pacientes con un valor entre 100 y 300 metros y pacientes con un valor mayor de 300 metros. La variable así se transformó de cuantitativa continua a cualitativa ordinal. En el análisis univariante y multivariante se tomó como referencia el grupo de pacientes con un valor de walking test menor de 100 metros, que representan el 15% de los pacientes. Los resultados reflejaron que la variable walking test no es capaz de estimar el riesgo de muerte a largo plazo.

A pesar de estos resultados, son los pacientes capaces de caminar menos metros los que se encuentran en una situación más límite, por lo que apoyándonos en la literatura, es una variable a tener en cuenta. En la EPOC, en nuestro centro, incluimos este parámetro como parte del índice BODE, por el que nos guiamos para incluir al posible candidato en lista de espera.

Estado nutricional pretrasplante

El estado nutricional es un factor a tener muy en cuenta a la hora de realizar el trasplante de pulmón. Es tal la importancia que se le da, que IMC por debajo de 17 o superiores a 30, supondrían una contraindicación para llevarlo a cabo. El motivo es que la desnutrición asocia mayor morbilidad, pues influye en la cicatrización y en los mecanismos de inmunidad. Las bajas reservas de las que dispone el paciente, suponen un desgaste mayor de la musculatura respiratoria, que deriva en destete más lento, con las consecuencias que trae consigo.

De la misma forma la obesidad también se asocia a comorbilidad como diabetes mellitus, hipertensión arterial, arterioesclerosis, etc, y puede afectar al funcionamiento del aparato respiratorio alterando la dinámica entre pulmones y diafragma.

Los valores de albúmina inferiores a 3,5mg/dl (hipoalbuminemia) y los valores de prealbúmina por debajo de 18mg/dl (hipoprealbúminemia) son considerados como desnutrición. En nuestro estudio se estableció un punto de corte de albúmina en 3 mg/dl y de prealbúmina en 18mg/dl, por lo que aquellos pacientes con valores menores de este rango fueron considerados como desnutridos.

La hipoalbuminemia no mostró significación estadística. Curiosamente, valores bajos de prealbúmina asociaron mejor pronóstico, tanto en el análisis univariante como en el multivariante.

Si bien la prealbúmina constituye un marcador nutricional, su rápida tasa de recambio en dos días y su rápida respuesta a los cambios de aportes nutricionales que se producen en el organismo, pueden conducirnos a error. Los valores de la prealbúmina no nos ayudaran a detectar a situaciones de desnutrición mantenida, por lo que al ser un marcador mas bien agudo, podemos prescindir de la interpretación de sus resultados.

Sin embargo, aunque consideramos a la albúmina un buen marcador del estado nutricional, creemos que el hecho de no haber encontrado significación estadística se puede atribuir al valor del tamaño muestral, pues encontramos casi 10 puntos de diferencia a nivel de la supervivencia.

La relación entre el IMC y la mortalidad tras el trasplante de pulmón, sigue siendo motivo de controversia, ya que no todos los estudios coinciden en sus resultados^[125]. Nuestro grupo en un estudio a partir de pacientes de nuestra serie, encontró significación estadística entre la mortalidad y valores de IMC pretrasplante mayores de $27,5\text{kg/m}^2$ y estados de hipoprealbuminemia^[126]. Nuestro equipo tiene claro que valores elevados de IMC están relacionados con mayor número de complicaciones tras el trasplante (destete tardío, inadecuada rehabilitación, etc), y peor evolución. A la misma conclusión llegaron Lederer y cols, quienes publicaron una asociación entre valores de $\text{IMC} > 30\text{kg/m}^2$ con fallo primario del injerto^[127].

La valoración pretrasplante debe detectar estas situaciones y aplicar tantas medidas de soporte nutricional como se consideren necesarias para revertir esa situación. Se comenzará desde las más sencillas, como adecuar la ingesta proteico-calórica a las necesidades individuales hasta las más complejas como el soporte nutricional enteral oral o a través de una gastrostomía para débito continuo nocturno si es preciso. El sobrepeso previo al trasplante (IMC por encima de 25kg/m^2) se considera un factor predisponente de episodios cardiovasculares, un factor de riesgo preoperatorio para cualquier cirugía y un factor de riesgo independiente de mortalidad precoz tras el TP por lo que se deben implementar también todas aquellas medidas higiénico-dietéticas y de ejercicio físico necesarias para minimizar riesgos antes de la inclusión en lista de espera.

Desde la designación de nuestro centro como unidad de referencia nacional (CSUR), trabajamos intensamente con nuestros pacientes en lista de espera, pues consideramos que es una necesidad mandatoria. Este mensaje se lo hemos transmitido a todos los centros de los que nos llegan pacientes, a través de reuniones donde se les recomienda la creación de grupos multidisciplinarios, que se reflejará en el beneficio del paciente. La creación de unidades rehabilitadoras junto con las medidas dietéticas dirigidas por un médico endocrinólogo, han conseguido que nuestros receptores pierdan peso y lleguen mejores condiciones físicas a la intervención.

Osteoporosis

La osteoporosis es muy prevalente en pacientes en lista de espera para el trasplante pulmonar. En nuestra serie alcanza el 67% de los trasplantados, que concuerda con los recogidos por otros centros^[128]. Su alta incidencia es multifactorial. Por un lado, en los pacientes en lista de espera de trasplante se debe a la hipoxemia, edad avanzada, la historia de tabaquismo, el tratamiento con esteroides, el bajo peso o caquexia, la baja actividad física debido a la disnea o al sedentarismo. En la etapa post trasplante, es la terapia inmunosupresora, junto a la inmovilidad, los que más contribuyen a la desmineralización ósea.

Si bien no tiene un impacto pronóstico directo en términos de mortalidad en nuestra serie, sí puede condicionar la evolución tras el trasplante. En este periodo, la osteoporosis incrementa el riesgo de fracturas, retrasa el tratamiento fisioterápico y la incorporación del paciente a las actividades cotidianas a consecuencia del dolor. Además condiciona un mayor tiempo de ingreso hospitalario, con el consiguiente gasto de los recursos, aunque este aspecto no se ha estudiado en nuestro trabajo.

Por todo ello, consideramos fundamental intentar predecir antes del trasplante pulmonar el riesgo de fracturas. Nuestro hospital realiza a todos los pacientes densitometrías óseas como parte del protocolo del estudio pretrasplante que permitirán aplicar el tratamiento más adecuado a cada situación clínica.

El manejo debe de ser integral, y no basarse solamente en tratamiento farmacológico. El primer pilar para tratar la osteoporosis es la prevención. Para ello se debe constar de un equipo multidisciplinar que debe incluir la educación de los pacientes y su familia; evaluación y entrenamiento muscular de extremidades inferiores, superiores y músculos respiratorios; soporte nutricional y apoyo psicosocial. Nuestro programa da una importancia vital a la rehabilitación de nuestros pacientes en lista de espera. Disponemos de la colaboración de los médicos rehabilitadores, que crean programas de entrenamiento y seguimiento

durante la etapa pretrasplante. Durante el postoperatorio inmediato, diariamente, un fisioterapeuta trabaja con el paciente a pie de cama insistiendo en la fisioterapia respiratoria. En el momento en el que pasa de la Unidad de Cuidados Intensivos a la planta de hospitalización, fomentamos la realización de ejercicio físico, llevándoles al gimnasio en cuanto es posible.

Como la mayoría de los trasplantados proceden de otras comunidades autónomas, periódicamente organizamos reuniones con los diferentes hospitales de los que proceden, con el fin de que deriven a sus pacientes a unidades de rehabilitación. Intentamos sensibilizar a todos los profesionales que trabajan con nosotros de la importancia de la fisioterapia, pues creemos que el ejercicio físico dirigido por especialistas rehabilitadores, ayuda a que nuestros receptores ganen masa ósea y muscular, y lleguen en mejores condiciones a la intervención quirúrgica.

Uso de corticoides y antidepresivos pre-trasplante

Los corticoides se utilizan con frecuencia excesiva en ocasiones. Su utilización no está apoyada en estudios fiables o incluso, como en la EPOC estable, desaconsejado. El 54% de nuestros pacientes habían sido tratados con corticoterapia, muchos en el contexto de sus múltiples exacerbaciones.

El análisis multivariante asoció con significación estadística mayor mortalidad con el consumo de corticoides durante más de 6 meses. Sin embargo, no pareció tener un impacto significativo en la supervivencia al año, 3, 5 y 7, hecho que coincide con lo publicado en el registro de la ISHLT que no lo considera un factor pronóstico^[66].

Su uso no es una comorbilidad en sí, pero sí lo son las consecuencias de ello. Entre ellas cabe destacar la osteoporosis, la necrosis avascular de cadera, la aparición de diabetes o hipertensión y la patología digestiva y neuropsiquiátrica. Las guías internacionales indican que el uso de esteroides

no contraindica el trasplante pulmonar, pero siempre se recomienda reducir al máximo la dosis administrada.

La experiencia clínica nos dice que durante la intervención quirúrgica la toma de dosis altas de corticoides favorece el sangrado por fragilidad capilar, y dificulta las anastomosis vasculares por fragilidad tisular. En el postoperatorio, la miopatía esteroidea agravada por la utilización de bloqueantes neuromusculares durante la anestesia, condiciona un postoperatorio más prolongado que supondrá un mayor tiempo de soporte ventilatorio y encamamiento, con la consiguiente polineuropatía del enfermo crónico. Las consecuencias de esto son un retraso en la salida de la UCI y en el comienzo de la rehabilitación. Además, la intubación prolongada y el ambiente de microorganismos multi-resistentes favorecen las infecciones respiratorias en el paciente inmunosuprimido, que también nos obligaran a prolongar el tiempo de ventilación mecánica. La mortalidad en este caso viene condicionada por la comorbilidad que producen los corticoides. Nuestros esfuerzos terapéuticos deben de ir encaminados a actuar sobre ellos para minimizar esa comorbilidad.

No podemos definir una dosis mínima segura que garantice la ausencia de riesgo, pero resulta imprescindible optimizar el tratamiento médico de aquellos pacientes que van a ser estudiados como posibles candidatos a trasplante o que ya se encuentran en situación de espera para el mismo. Un estudio retrospectivo definió un punto de corte de 0,42 mg/kg/m² y día de prednisona por encima del cual empeoraba la supervivencia postoperatoria^[129].

La osteoporosis es una comorbilidad que se asocia con frecuencia a la miopatía esteroidea y puede deberse tanto al efecto del fármaco como a la reducción de la actividad física secundaria a la miopatía. Nosotros tendemos a tratar ambas simultáneamente, reduciendo al máximo posible la terapia esteroidea, y lo combinamos con rehabilitación. Nuevamente aparece la importancia de la rehabilitación en estos pacientes. Su beneficio no solo se queda en la etapa pretrasplante ayudando al receptor a llegar en las condiciones más óptimas posibles, si no en el postoperatorio, favoreciendo el destete precoz y evitando complicaciones.

Se ha demostrado que la depresión es un factor predictor de mortalidad en la EPOC, con independencia del grado de obstrucción de la vía respiratoria^[130]. Cuando se ha cuantificado a través de un índice como el de Charlson, ha demostrado tener un fuerte impacto en el curso de la EPOC^[131]. Quisimos analizar el uso de antidepresivos en nuestros pacientes. El 14 % de los trasplantados recibieron terapia.

En el consenso español de candidatos a trasplante pulmonar se reconocen 3 circunstancias que, si no son corregidas adecuadamente, se constituyen como una contraindicación absoluta para trasplante: los trastornos psiquiátricos mayores, la desestructuración psicosocial o familiar que imposibilita los cuidados específicos pos-trasplante y la falta reiterada de adherencia al tratamiento. Trastornos menores en estos ámbitos requieren un intenso trabajo por los distintos servicios implicados para su corrección antes de la inclusión en lista de espera. Son tres las etapas más importantes por las que atraviesan los pacientes que serán trasplantados: período de espera del órgano (diagnóstico y evaluación pretrasplante), trasplante propiamente (post-quirúrgico y etapa de hospitalización) y la etapa de post-trasplante^[132].

En nuestros resultados, el consumo de antidepresivos en la etapa pretrasplante no condicionó una peor supervivencia. Nuestro centro realiza de forma sistemática un estudio psiquiátrico a todos nuestros pacientes. Las intervenciones están prioritariamente destinadas a detectar la presencia de trastornos psiquiátricos, así como valorar el apoyo familiar con el que cuenta el paciente, siendo rara la exclusión del programa por este motivo. La importancia de esta valoración radica en evaluar la colaboración y motivación del receptor en la etapa postrasplante, tanto a nivel de trabajo rehabilitador, como adhesión al tratamiento médico indicado.

Consideramos que el manejo psicofarmacológico previo y postquirúrgico debe valorarse individualizadamente en función de la situación clínica de los pacientes, debiéndose tener especial cuidado con las posibles interacciones farmacológicas con el tratamiento inmunosupresor.

Emparejamiento CMV donante-receptor

A pesar de que el estado serológico frente a CMV, en especial la disparidad entre donante y receptor, ha sido relacionado con los resultados del trasplante^[66], la mayoría de series consultadas, no proporcionan este dato en los análisis de sus resultados. Decidimos estudiar esta variable por ser la infección por CMV la segunda más frecuente del trasplante de pulmón, y por darse mayoritariamente cuando el donante es seropositivo, frente a un receptor seronegativo. La infección por CMV tiene un efecto indirecto en el estado inmune del paciente induciendo un estado transitorio de inmunosupresión adicional que favorece la aparición de superinfecciones por gérmenes oportunistas como *Candida*, *Aspergillus* o *Pneumocystis jirovecii*. Por otro lado, su importancia también radica en que la neumonitis por CMV parece también jugar un papel en la patogénesis del rechazo crónico o bronquiolitis obliterante^[59].

En nuestro estudio, el emparejamiento de riesgo D(+)R(-) tan sólo fue encontrado en un 9,1% de los casos, y no afectó a la supervivencia, ni fue un factor que asociara mortalidad. A este respecto, la ISHLT en su última revisión objetivó que la mortalidad atribuible a CMV en el primer mes es nula, y menor del 3% al primer año^[133], debido a los protocolos de actuación frente a él (seguimiento con técnicas inmunoanalíticas como la PCR, profilaxis y terapia anticipada de la infección por CMV).

Creemos que la razón de estos resultados es la mínima incidencia de infección por CMV dado que el empleo de profilaxis antiCMV actualmente se realiza casi de forma sistemática, y por el correcto tratamiento de la infección en el caso de presentarse.

Índice BODE

Hasta hace no mucho tiempo se utilizaba el volumen espirado máximo en un segundo (FEV1) para estimar la gravedad de la enfermedad. Dado que esta se presenta con muchas manifestaciones sistémicas que no se reflejan con el FEV1, Celli y cols en 2004 publicaron un nuevo sistema de puntuación que incluía parámetros pulmonares y extrapulmonares y que podía predecir el pronóstico de estos pacientes. En este análisis se estudió a un total de 859 pacientes de forma prospectiva durante al menos un año en 3 países diferentes. Con los primeros 207 pacientes se pudo establecer las variables que mejor se relacionaban con el riesgo de muerte al año. Éstas resultaron ser el FEV1, la distancia recorrida en el test de los 6 minutos, la disnea evaluada mediante la escala del Medical Research Council (MRC) y el índice de masa corporal. Cada una de estas variables se dividió en rangos a los que se les asignó un valor. A cada una de las 4 variables se le asignó una puntuación y se suman los puntos de forma que la puntuación final se encuentra entre el 0 y el 10. Cuando se analizó al conjunto de los 859 pacientes para evaluar la validez del modelo, resultó que el índice BODE fue un predictor de muerte por todas las causas y de muerte por causas respiratorias tras considerar otras posibles variables de confusión. Los pacientes en el cuartil más alto (valor de BODE entre 7 y 10) presentaron una mortalidad del 80% a los 52 meses, mientras que los que se incluyeron en el cuartil 1 (índice de BODE entre 0 y 2) tuvieron una mortalidad a los 52 meses del 20%. El cálculo de la tasa de riesgo para cada punto del BODE indicó que cada uno aumenta la mortalidad total en 1,34 y la mortalidad por causas respiratorias en 1,62. Recientemente también se ha demostrado el valor predictivo del BODE para exacerbaciones y hospitalización por EPOC. Además se ha escrito mucho en los últimos años sobre el BODE modificado, que incluye otras variables distintas como el consumo máximo de oxígeno o la concentración de proteína C reactiva, pero ninguno ha demostrado ser mejor ni más sencillo que el descrito por Celli.

El índice BODE es un factor determinante en la identificación de aquellos pacientes que se benefician del trasplante en términos de supervivencia. De los resultados publicados ^[112, 134, 135], se puede concluir una mejoría significativa en la supervivencia tras el trasplante de aquellos pacientes con puntuación BODE por encima de 7, siendo no evidente esta mejoría y, en algunos casos incluso suponiendo una pérdida de supervivencia, en aquellos pacientes que no alcanzan esta puntuación.

La mayoría de nuestros receptores, al igual que en otros centros de nuestro entorno^[136], presenta una elevada puntuación en el BODE (el 50% igual o superior a 7).

Los receptores con BODE igual o superior a 7 no asociaron mayor mortalidad en nuestra serie, ni el índice se comportó como un factor de mortalidad asociado.

La EPOC es una enfermedad multisistémica y su pronóstico no está determinado exclusivamente por la afectación pulmonar. El índice BODE es capaz de valorar ambas manifestaciones, las pulmonares y las extrapulmonares. Sin embargo, otros aspectos de la enfermedad no incluidos en el índice BODE, como la hiperinsuflación pulmonar, las exacerbaciones y las comorbilidades, han demostrado ser relevantes dentro de la EPOC.

Consideramos que cada paciente debe evaluarse individualizadamente sin otorgar un especial protagonismo al valor del BODE. No debemos obviar otros aspectos importantes de la enfermedad como las infecciones de repetición, las comorbilidades, etc a la hora de incluir un paciente en lista de espera, pues también condicionarán su evolución. Además el índice BODE nos sirve para evaluar los resultados conseguidos por el equipo de rehabilitación. La mejoría en el estado basal del paciente se reflejará en una disminución en la puntuación del BODE. También el índice es susceptible de sufrir modificaciones con diferentes intervenciones terapéuticas y por eso lo usamos para evaluar los procedimientos modificadores de la enfermedad.

En vista a los resultados obtenidos y de lo escrito en la literatura, podemos concluir diciendo que el índice BODE no es una herramienta perfecta para predecir la mortalidad en pacientes con EPOC, pero nos permitirá seleccionar los candidatos que más se beneficiarían del trasplante.

Tiempo en lista de espera

Nuestros receptores permanecieron en lista de espera 297 días de media. Existe diversidad en los tiempos de espera en lo publicado. Cassivi publica una espera media de 536 días para el TBP y 382 para el TUP^[14]. En los grupos nacionales, la espera es menor, 146 días para el grupo de Córdoba^[137] o 195 para el de Valencia^[138]. Estas diferencias vienen dadas en parte por el tamaño de la lista de espera que maneje cada centro, por las características de los receptores (talla, grupo sanguíneo, anti HLA, etc) y por la disponibilidad de donantes. El programa nacional de trasplantes (ONT), lidera desde hace años el tema de la donación, consiguiendo tasas de donación de 34,8 p.m.p, y en particular nuestra comunidad autónoma, Cantabria, que consigue la mayor tasa de donación del país. A pesar de este incremento en las donaciones, apenas se han modificado los tiempos de espera, en gran medida debido a que la lista de espera crece exponencialmente también.

Con el fin de recortar los tiempos de espera, reducir la lista y sobre todo reducir la mortalidad de los receptores que se encuentran esperando, en Estados Unidos en 2005 se introdujo un score "LAS" (Lung Allocation Score). Consiste en asignar una puntuación de 0 a 100 basándose en la comparación entre la probabilidad de fallecer en el primer año en lista de espera y la supervivencia al año de haberse realizado el trasplante. Con todo esto se está trasplantando pacientes que no se habrían trasplantado en la era pre LAS, pero al tener scores más elevados, consiguen peores supervivencias postrasplante^[139].

En nuestra serie el TLE no se comportó como factor asociado a mayor mortalidad. Cuando categorizamos la variable en cuartiles, resultó que para el estudio multivariante, se comportó como factor protector en los receptores del segundo y tercer cuartil con significación estadística. Creemos que se debe a que al pasar menos tiempo hasta la realización del trasplante, han podido deteriorarse menos y llegar en mejores condiciones que los que han tenido que esperar más. Creemos que estos resultados pueden variar en función de las condiciones físicas y funcionales en las que se introduzcan en lista de espera, y

también influenciado porque cada centro maneja la lista de espera a demanda, sin respetar el estrictamente el orden de ingreso.

Uno de los éxitos de nuestro programa es el trabajo realizado en la donación. Nuestro equipo de Cuidados Intensivos realiza una estrategia agresiva en el manejo del donante: óptimo control de la presión pulmonar, fisioterapia y limpieza bronquial, monitorización invasiva y soporte hemodinámico, manipulación exquisita de la fluidoterapia y adecuada función renal. Este esfuerzo se refleja en los resultados obtenidos, triplicando nuestro hospital la tasa de donación comparándolo con el resto de España^[140]. Hemos divulgado nuestra experiencia a través de congresos dirigidos a los profesionales de las comunidades autónomas que nos nutren de pulmones, y a través de publicaciones^[141].

Por otro lado, Cantabria cuenta con un programa de donación a corazón parado que contribuye a aumentar el número de donantes.

Es por esto que nuestro centro consigue tasas de donación tan elevadas en comparación con otros centros, y esto repercute en que nuestros pacientes esperen menos tiempo en lista de espera que los de otros centros.

Creo que el camino debe ir dirigido a aumentar el pool de donantes, trabajando en la línea que estamos siguiendo e incorporando los avances que van surgiendo. Los nuevos dispositivos extracorpóreos de perfusión pulmonar en normotermia no sólo ayudaran a minimizar el tiempo de isquemia fría, si no que podrán recuperar pulmones subóptimos reduciendo el edema o tratando infecciones. Es obvio pensar que a mayor número de órganos válidos, menor tiempo en lista de espera.

Situación de alarma 0

Hay determinadas situaciones de empeoramiento en el receptor que terminan con el paciente en UCI con soporte ventilatorio. En España existe esta situación de urgencia vital, en la que se da prioridad a buscar un órgano para el paciente que se encuentre en esta situación. En España los criterios de la Organización Nacional de Trasplantes, admitidos por consenso

de los diferentes grupos trasplantadores de pulmón, aceptan el trasplante en alarma 0 en dos situaciones claramente definidas: el paciente incluido previamente en lista de espera y que precisa de asistencia ventilatoria mecánica invasiva, y el paciente diagnosticado de hipertensión pulmonar primaria que se encuentre hospitalizado y en situación de urgencia vital.

Debido a la impresión generalizada de que su resultado esperable es pobre, y el riesgo inaceptable, la mayoría de los países no admite como procedimiento habitual el trasplante de pulmón en situación de urgencia vital, también llamado "código cero", y lo emplea en contadas excepciones. Al no tratarse de una circunstancia aceptada en otros países, no encontramos información en el literatura con la que comparar nuestros resultados.

Únicamente hemos encontrado un artículo que publica los resultados al respecto, encontrando una asociación entre la alarma 0 y la mortalidad. Román y cols., constataron que esa asociación con mortalidad es sólo en el postoperatorio inmediato, pues superado éste, no influye en la supervivencia a largo plazo^[142]. En nuestro caso, no encontramos tal asociación, quizá debido porque en nuestra serie solo contamos con 2 pacientes (1,50%) en esa situación.

Aunque no hayamos encontrado relación con mayor mortalidad, somos conscientes de que estos pacientes presentan mayor riesgo por la situación delicada en la que se les realiza el trasplante. Nuestro planteamiento es que la alarma 0 es una opción válida. Sin embargo, el hecho de que se pueda llevar a cabo un trasplante pulmonar como urgencia no implica que se deba aplicar este procedimiento como medida desesperada. En este sentido, debemos de cuidar la selección de los casos para identificar aquellos en los que aún había posibilidades de éxito, y descartar aquellos con infección generalizada no controlada o con disfunción grave de otro órgano vital, principalmente insuficiencia renal progresiva o signos de fracaso cardíaco rebelde a pesar del tratamiento inotrópico intensivo, todas ellas contraindicaciones de base para un trasplante electivo, y que son casos con escasas probabilidades de supervivencia.

La influencia de la situación previa del paciente candidato a ser trasplantado, ha quedado patente en el estudio de la supervivencia. Así, factores como la edad, la presencia de osteoporosis o la toma de corticoides, que traducen pacientes con una elevada probabilidad de morbilidad previa al trasplante, han resultado como condicionantes de ésta. Por tanto, parece lógico pensar, que una mejor selección del paciente candidato, no basada exclusivamente en criterios funcionales o relacionados con su enfermedad pulmonar, sino valorando también todas aquellas circunstancias del paciente que están presentes además de la EPOC, podría hacernos mejorar estos resultados.

Ciertamente, con toda esta información parece clara la invitación a la reflexión sobre los resultados del trasplante en los pacientes con EPOC en términos de supervivencia. Esto no es del todo nuevo y la pregunta más relevante a resolver es si el trasplante pulmonar es capaz de alargar la vida a estos pacientes o tan solo mejorar la calidad de la misma.

Para responder la siguiente pregunta, la de como mejorar los resultados, creemos que es fundamental establecer la indicación lo más tarde posible en la evolución de la EPOC, pero hacerlo cuando el paciente aún tenga capacidad suficiente para poder aguantar en lista de espera y la intervención con garantías.

Los pacientes una vez estudiados, permanecen en lista de espera hasta que aparece un órgano compatible. Esta espera suele ser de varios meses. Creemos que es importante reevaluar periódicamente a estos pacientes. Debe haber una colaboración estrecha entre nuestro equipo y los neumólogos de los centros que nos remiten a los pacientes. Este seguimiento incidirá sobre la progresión de la enfermedad, el estado nutricional del paciente, su rehabilitación y sobre el ajuste de la medicación.

Todo programa de trasplante debe de entenderse como una unidad multidisciplinar. Consideramos las unidades de rehabilitación como un elemento más del programa e imprescindibles durante todo el procedimiento, tanto pre como postrasplante. El manejo integral del candidato a trasplante, dirigido a un adecuado estado nutricional, y a una rehabilitación respiratoria y sistémica, le ayudarán a llegar en la mejor situación posible al trasplante. Esto repercutirá en unos mejores resultados, sobre todo en la etapa perioperatoria.

Consideramos que aunque el trasplante de pulmón no se trata de un “procedimiento curativo”, mermado por sus resultados a medio y largo plazo, debe tenerse en cuenta como opción terapéutica para aquellos pacientes con enfermedad pulmonar avanzada, en los que puede aumentar la supervivencia y mejorar su calidad de vida y tolerancia al ejercicio. La recomendación de trasplante debe ser establecida por el médico que atiende al paciente y el “momento” o “ventana” de trasplante será distinto en función de su riesgo de mortalidad y su calidad de vida percibida. A pesar de los esfuerzos en el desarrollo de modelos pronósticos, en la práctica esta cuestión continúa siendo sumamente difícil y la decisión tiene mucho de intuición clínica, en la que pesan también las preferencias del paciente.

2 Variables relacionadas con donante

Una de las principales limitaciones del trasplante de pulmón es la escasez de órganos. Se ha trabajado mucho en diferentes estrategias para conseguir aumentar la disponibilidad de pulmones. A medida que nuestra lista de espera se ha ido incrementando, nos hemos tenido que ir adaptando a las necesidades que nuestro programa requería, intentando ampliar nuestro pool de donantes según la demanda.

Hemos querido analizar la repercusión en la supervivencia de los órganos que utilizamos, sin entrar en detalle de si se trataban de pulmones óptimos o subóptimos.

Ninguna de las variables del donante analizadas han influido en la supervivencia de nuestros receptores, posiblemente porque no hay en la serie donantes muy marginales, y todos los injertos que usamos presentaban fibrobroncoscopia, radiografía y gasometrías dentro de los parámetros normales.

Edad

Aunque los criterios del “donante perfecto” limitan la edad a 55 años, en un afán por aumentar el número de pulmones disponibles para trasplantar, esta edad se ha ido incrementando. A pesar de que no está determinada una edad límite para ser donante pulmonar, 70 años ha sido la más comúnmente propuesta por los grandes programas trasplantadores. Pulmones de donantes mayores de 55 años se han transplantado con éxito, y muchos autores han publicado sus resultados con donantes mayores de 55 años concluyendo que no constituye un factor de riesgo de mortalidad^[71, 143, 144].

El grupo de Toronto^[145] realizó un estudio sobre 467 pacientes trasplantados, para analizar el efecto del uso de donantes mayores de 60 años (media de 65 años, límites entre 60 y 77), sobre la supervivencia a 30 días. La gran mayoría de estos donantes eran cuidadosamente seleccionados y no presentaban más criterios de marginales salvo la edad. Encontraron que cuando estos donantes se implantaban en receptores con diagnóstico de HP y fibrosis pulmonar (receptores de alto riesgo) la mortalidad postoperatoria era significativamente más elevada, sin embargo esto no ocurría en receptores diagnosticados de EPOC o fibrosis quística (receptores de bajo riesgo). De la misma forma objetivaron una peor supervivencia a largo plazo. En sus recomendaciones finales, consideraban que los donantes mayores de 60 años podían ser utilizados con seguridad en receptores de bajo riesgo, y sin embargo debía evaluarse cuidadosamente su uso en receptores de alto riesgo. A pesar de la peor supervivencia a largo plazo, consideran que dada la escasez de órganos, el uso de estos donantes podría salvar a receptores que en caso contrario estarían en riesgo de morir a la espera de un trasplante.

La edad media de nuestros donantes se sitúa en 40 años que coincide con lo publicado en el registro de la ONT^[146]. Cuando revisamos el registro de la ISHLT^[59] la edad media desciende a 37 años. La tendencia ha sido ir utilizando cada vez donantes más añosos, aunque la proporción de donantes mayores de 55 años ha permanecido constante desde 2005. Esta tendencia a utilizar donantes pulmonares cada vez más añosos está relacionada con la mejor pre-

servación de los órganos, el aumento de la esperanza de vida de la población, y sobre todo, con el descenso de los donantes jóvenes, como resultado de la disminución de muertes por accidentes de tráfico.

En nuestra opinión, este aumento en la edad media de nuestros donantes se debe a la mejora en el acondicionamiento durante la fase pre-donación según un protocolo estricto a pie de cama^[147]. Los donantes más añosos que antes eran descartados, ahora son adecuadamente tratados según un estricto protocolo hasta el momento de la extracción.

Consideramos que en un intento por aumentar el pool de donantes, y así las posibilidades de nuestros receptores, no debemos rechazar órganos añosos de forma sistemática. Al presentar una supervivencia a largo plazo mas reducida, solemos reservar estos órganos para nuestros receptores de más edad y para aquellos pacientes que no pueden esperar más.

Causa de la donación

En las últimas décadas se ha producido un importante descenso en los accidentes de tráfico, y con ello en los donantes por traumatismo craneo encefálico. La principal causa de donación es por accidente cerebro-vascular, en especial hemorragia intraparenquimatosa. La causa de muerte no influye en la supervivencia postrasplante.

En una serie de 295 donantes por TCE y 205 donantes por otra causa diferente, Ciccone y cols. no encontraron diferencias significativas en el postoperatorio inmediato ni en la supervivencia a largo plazo. Si que hallaron una mayor incidencia de síndrome de bronquiolitis obliterante (BOS) en relación con los donantes por TCE^[148].

En los últimos años se está viendo un incremento importante en el uso de pulmones de donantes de parada cardiaca. Nuestro centro se nutre también de estos donantes, aprovechando órganos de otros centros o a través de nuestro propio programa de donación en asistolia. Sin embargo, no hay ningún caso recogido en esta serie.

Historia de tabaquismo

Son conocidos los efectos nocivos del tabaco en las personas expuestas, como el mayor riesgo de padecer neoplasias pulmonares y deterioro de la función pulmonar.

El criterio general aceptado para un donante ideal es un historia de tabaquismo menor de 20 paquetes/año. Superado este límite, el donante pasa a la categoría de donante marginal. Aunque muchos estudios han analizado el efecto del uso de donantes marginales sobre la evolución del trasplante pulmonar, son muy pocos los que han estudiado específicamente el efecto del donante fumador como subgrupo. El registro de la ISHLT tampoco discrimina este parámetro de forma independiente.

Aproximadamente el 40% de los donantes tienen historia de tabaquismo. Bonser y cols.^[149] en un estudio prospectivo realizado en el Reino Unido y publicado en *The Lancet*, apreciaron una menor supervivencia precoz y al tercer año del trasplante en los receptores que habían recibido los pulmones de un fumador, y una mayor incidencia de fallo del injerto y síndrome de bronquiolitis obliterante como causa de muerte. Concluyen diciendo que aunque los pulmones de donantes fumadores se asocian con peores supervivencias, la probabilidad individual de sobrevivir si los aceptan es mayor que si los rechazan, lo que implicaría aumentar la mortalidad en lista a la espera de un donante no fumador.

En otro estudio, Oto y cols., revisaron el hábito de fumar en los donantes, estratificado por la cantidad de cigarrillos que fumaban. Encontraron influencia dosis dependiente en la PaO₂/FiO₂, en el tiempo de ventilación y en la estancia en UCI. Sin embargo, esos efectos, no influían en la supervivencia^[150].

El uso de donantes con historia de tabaquismo va a influir a largo plazo en la evolución del trasplante, lastrando los resultados de las diferentes series. Pero la probabilidad individual de supervivencia es mejor si aceptamos estos donantes, que si decidimos esperar para trasplantar con un potencial donante sin historia de tabaquismo, por eso pensamos que los donantes con un tabaquismo mayor de 20 paquetes/año, no deben descartarse, si no ser

evaluados adecuadamente. Sería interesante la realización de un TAC torácico con el fin de descartar patología tumoral o enfisema, y una adecuada inspección y palpación del órgano en la mesa de operaciones.

Ventilación mecánica

Ante un paciente con diagnóstico de muerte cerebral, nuestro equipo de intensivistas comienzan con una ventilación protectora para prevenir el deterioro de la función pulmonar. Desde el primer momento se realizan cambios posturales, maniobras de reclutamiento y una ventilación con volúmenes tidales bajos (6-8 ml/kg) y valores de PEEP entre 8 y 10 cmH₂O según lo publicado en el documento de consenso español sobre el manejo del donante pulmón^[151].

A esto añadimos una intensa monitorización invasiva con Picco® (Pulse Induced Contour Cardiac Output) para conocer los valores de agua pulmonar extravascular (EVLW). La tormenta catecolamínica que sigue a la muerte cerebral puede dañar el endotelio pulmonar produciendo permeabilidad capilar y edema. El aumento considerable de agua en el intersticio pulmonar se traduce en manifestaciones clínicas, radiológicas y funcionales características del edema de pulmón. Intentamos realizar la mayor restricción hídrica posible, manteniendo valores de presión venosa central entre 6 y 8 mmHg, y EVLW por debajo de 10 ml/kg.

Consideramos que la realización de una fibrobroncoscopia tan pronto como sea posible es mandatoria, para eliminar secreciones, reclutar alveolos distales y para tomar muestras de cultivo.

El tiempo de ventilación mecánica (VM) tampoco influyó en la mortalidad de nuestro estudio. Hay que tener en cuenta que en nuestra serie sólo se usaron pulmones con gasometrías con PaO₂/FiO₂ superior a 300 mmHg y radiografías y fibrobroncoscopias normales, y aunque el 50% de los donantes permaneció con VM menos de 24 horas, el otro 50% recibió un adecuado manejo que aseguró la obtención de un pulmón óptimo.

Aunque una intubación y ventilación asistida prolongada aumenta el riesgo de colonización por microorganismos de la vía aérea y de neumonía nosocomial, en nuestra opinión, no existe evidencia de que la ventilación prolongada deba ser causa de rechazo. El manejo del donante de una forma estrecha es trabajoso y obliga a prestarle mucha atención, pero la realización de cambios posturales, con ventilación protectora, maniobras de reclutamiento, control hidroelectrolítico y la realización de la fibrobroncoscopias de control desde el primer momento en el que se sospecha muerte cerebral, es el secreto para garantizar el buen estado del órgano.

PaO₂/FiO₂

El principal factor discriminatorio utilizado a la hora de elegir un donante pulmonar es su oxigenación, medida por la PaO₂/FiO₂. Nos aporta información sobre la función pulmonar. Los primeros en reconocer la importancia de esta variable fueron Harjula y cols.^[152] en su publicación sobre los criterios de selección del donante.

En nuestra serie, de nuevo, esta variable no influyó sobre la supervivencia. Pero estos resultados pueden deberse a que ninguno de nuestros donantes presentó valores menores de 300 mmHg en la PaO₂/FiO₂. Dentro de la literatura que analiza el impacto de los donantes marginales, en muchos estudios encontramos que el porcentaje de pacientes con valores de PaO₂/FiO₂ menores de 300 mmHg, es escaso o nulo. El motivo se debe a la mejoría en el manejo del donante a la hora de recuperar donantes pulmonares. La aparición de protocolos basados en una ventilación protectora con valores altos de PEEP, maniobras de reclutamiento, restricción hídrica y tratamiento hormonal consigue hasta cuadruplicar el número de donantes pulmonares según Miñambres y cols.^[147].

El hecho de que un donante en un primer momento no alcance los valores gasométricos óptimos, no fue motivo para descartarlo sistemáticamente. El trabajo de nuestros intensivistas, y el de nuestros cirujanos que se desplazan para conseguir optimizar los órganos consiguió recuperar un gran número de ellos.

La aparición de nuevos recursos de reacondicionamiento pulmonar extracorpóreos abren la posibilidad de aumentar el pool de donantes. Lejos de ser una utopía, ya hay trabajos sobre los excelentes resultados obtenidos con estas máquinas^[87].

España se encuentra en una posición privilegiada por presentar la mejor tasa de donación a nivel mundial, consiguiendo 33-35 donantes p.m.p. en los últimos años. El equipo de coordinación de trasplante que se encarga de la donación en nuestro centro, ha conseguido la mayor tasa de donación nacional año tras año desde 2009, siendo esta de 45,5 donantes p.m.p. en 2012. El trabajo realizado con las familias del fallecido, fruto de una adecuada preparación y años de experiencia, consigue la tasa más baja de negativas familiares a nivel nacional, un 3,6%^[140].

Además, nuestro equipo de intensivistas, desde 2009 ha implementado un protocolo agresivo en el manejo del donante consistente en ventilación mecánica con valores de PEEP entre 8 y 10 mmHg, maniobras de reclutamiento, fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar y monitorización hemodinámica desde el primer momento. Esto ha condicionado que el aprovechamiento de los pulmones de los donantes de nuestro hospital haya pasado del 20% antes de la instauración de este protocolo al 50%^[141].

Por otra parte, defendemos la valoración del órgano in situ. Nuestro equipo no duda en desplazarse a otros hospitales para valorar los pulmones y colaborar con medidas de reclutamiento. Nos encontramos muchas veces pulmones subóptimos que mejoran su gasometría al eliminar las atelectasias en quirófano, o eliminando el edema de los pulmones con diuréticos, o tras la fibrobroncoscopia al limpiar el árbol bronquial. Consideramos que la valoración por parte del cirujano resulta imprescindible.

Queremos destacar el aprovechamiento de aquellos órganos que inicialmente no cumplen los criterios de donante óptimo. La necesidad de conseguir mayor disponibilidad de pulmones, nos ha obligado a no ser tan estrictos a la hora de decidir la validez del órgano. La experiencia personal nos ha demostrado que estos pulmones pueden ser tan buenos como los considerados como

óptimos, y creemos que los criterios extendidos deben de tenerse muy en cuenta para un mayor aprovechamiento de los donantes.

Nuestra experiencia con la donación a corazón parado comenzó en 2005 en colaboración con el Hospital Clínico San Carlos, siendo nuestro centro el primero en utilizar los pulmones procedentes de donación en asistolia de un centro situado tan lejos geográficamente, con el consiguiente aumento de los tiempos de isquemia. Los resultados han sido tan satisfactorias, que hace un año hemos iniciado el programa en nuestro hospital.

Más recientemente, hemos comenzado el programa de perfusión pulmonar ex-vivo en normotermia, y aunque no hemos realizado ningún caso a día de hoy, creemos que es una gran adquisición que nos permitirá recuperar pulmones límites, que tiempo atrás nunca habiéramos aprovechado. Además sus posibilidades en el futuro permitirá reproducir las condiciones fisiológicas, pudiendo tratar infecciones, conseguir un mejor acondicionamiento de los pulmones e incluso programar los trasplantes sin tener la preocupación constante por los tiempos de isquemia.

En resumen y respecto a los donantes, hemos objetivado que ninguna de las variables analizadas influyeron en la supervivencia del trasplante. Sin embargo, de lo analizado podemos concluir que la gran mayoría de nuestros donantes fueron óptimos. Consideramos que, con objeto de ampliar nuestro pool de donantes debemos extender nuestros criterios de aceptabilidad. Esto incluiría abrir márgenes como la ampliación de la edad del donante, descartar daños o deficiencias en aquellos donantes con historia de tabaquismo, etc. La utilización de protocolos de manejo del donante, el aprovechamiento del donante a corazón parado o el uso de máquinas como el "ex vivo" o la máquina de transmedics ayudaran al mejor aprovechamiento de los órganos disponibles.

3 Variables dependientes del acto quirúrgico

Tipo de procedimiento

La decisión de realizar un TBP o un TUP viene determinada por varios factores. El TBP tiene su indicación clara en el caso de la enfermedades sépticas o supurativas. De la misma forma es el procedimiento de elección de la mayoría de grupos trasplantadores para los casos de HP. Las controversia surge en el caso de la EPOC.

Un análisis temprano sobre los primeros 2.260 trasplantes pulmonares por EPOC^[153] ya mostró que la supervivencia a 5 años estaba entre el 43 y el 68%, siendo los peores números para los trasplantes unipulmonares en menores de 50 años y los mejores para los bipulmonares de este mismo grupo de edad. Los autores sugirieron por primera vez que podía existir alguna ventaja en términos de supervivencia del trasplante bipulmonar sobre el unipulmonar en el caso de la EPOC.

La ISHLT refleja en su registro^[154], que durante el primer año, la supervivencia es similar en el TUP y el TBP, pero a continuación se produce una divergencia de las curvas presentando el TBP una mejor supervivencia a medio y largo plazo. Hay que tener en cuenta que las diferencias en la edad del receptor en ambos grupos o su patología de base podría constituir un factor de confusión que alterara los resultados.

Por otro lado, diversos estudios han demostrado que los resultados en términos de función pulmonar en los pacientes sometidos a TBP son significativamente mejores que los sometidos a TUP, con ganancias absolutas del FEV1^[155].

En lo que concierne a nuestra serie, destaca el predominio de los TBP, constituyendo el 77% de los trasplantes pulmonares realizados en nuestro grupo en el periodo estudiado. Estos datos concuerdan con los que ofrece el registro internacional de la ISHLT de 2011^[59], donde se recoge un predominio de este tipo de procedimiento (en torno al 70%) en los pacientes con EPOC.

Cuando analizamos individualmente las publicaciones al respecto, observamos una cierta disparidad en los datos. Grupos como el de Cassivi y cols.^[114] o el de Lahzami y cols.^[112] arrojan resultados similares a los de nuestro estudio, con una tasa de procedimientos bipulmonares del 67% y 65% respectivamente. No obstante, en otros grupos internacionales como el de Günes y cols.^[119], los procedimientos bilaterales son minoría en la EPOC, el 38%.

En cuanto a la experiencia de los grupos trasplantadores españoles, observamos una tendencia variable a la realización mayoritaria de TBP, con una tasa de este tipo de procedimiento que oscila entre el 53% publicado por Delgado y cols.^[117] o el 61,5% de Algar y cols.^[137].

Por lo publicado en la literatura, junto con la experiencia que cada uno de estos centros ha adquirido, ha convertido al TBP en el procedimiento de elección en sus programas para los pacientes con EPOC, por la ventaja que proporciona este en términos de supervivencia a largo plazo.

En nuestro estudio, el tipo de procedimiento quirúrgico no condicionó significativamente la supervivencia a largo plazo.

El uso de TUP o TBP en el paciente afecto de EPOC ha variado según las épocas. La escasez de órganos y los buenos resultados del TUP, hicieron que muchos grupos adoptaran este último como procedimiento estándar en los años 90. Sin embargo, actualmente basándose en la literatura mas actual, esta tendencia ha cambiado y de nuevo el TBP se ha convertido en la principal elección para los pacientes con EPOC, en base a que aumenta la supervivencia a largo plazo y ademas mejora la reserva funcional de los pacientes.

No hay que olvidar tampoco que el TUP en el EPOC, puede generar el efecto de hiperinsuflación del pulmón nativo sobre el injerto, el cual ocurre en un 5-15% de los pacientes, requiriendo frecuentemente ventilación independiente o cirugía de reducción de volumen en el pulmón contralateral. Podemos decir, que el TBP, se debe considerar como primera opción en el caso de que sea factible y seguro.

El TUP se reserva en algunos centros para los pacientes de más edad, con el fin de evitar un procedimiento más largo, más agresivo, y con mayor tiempo de isquemia que sería el TBP. A pesar de objetivarse más complicaciones a corto

plazo en los TBP, no debemos privar a los receptores mayores de 60 años de la posibilidad de recibir un TBP, pues diferentes estudios concluyen que no asocian mayor mortalidad a corto plazo^[156].

Independientemente de las ventajas expuestas para el TBP, algunos centros se ven obligados a realizar TUP para dar salida a sus pacientes en espera. La escasez de órganos disponibles es un hecho, y en un intento de reducir la mortalidad en lista de espera, aprovechan cada donante para trasplantar a dos de sus receptores. En nuestro caso, como se ha explicado anteriormente, tenemos una tasa de donación alta, que nos permite decidir el tipo de procedimiento a realizar de manera individualizada para cada paciente.

Consideramos al TBP, al igual que otros grupos, por las ventajas que proporciona tanto a corto como a largo plazo, como la principal opción a la hora de realizar un trasplante. El TBP consigue una mejor función pulmonar global, protege contra las manifestaciones de la bronquiolitis obliterante, y ofrece una mayor tasa de supervivencia a largo plazo. Reservamos los TUP para nuestros receptores de mas edad.

Uso de circulación extracorpórea

En ocasiones, durante la intervención, es necesario meter al paciente en CEC como soporte. Normalmente son casos de hipertensión pulmonar, acontecimientos intraoperatorios no esperados o bien por el desarrollo de hipoxemia severa secundaria a la aparición de un edema de reperfusión tras el primer implante pulmonar.

En nuestra serie en 6 casos (4,51%) fue necesario el uso de circulación extracorpórea (CEC) durante la cirugía. Esta variable se comportó como factor predictor de mortalidad y asoció peor supervivencia con significación estadística en el estudio univariante. Sin embargo no se encontró asociación en el estudio multivariante, probablemente debido al escaso número de casos.

Aunque de forma general sabemos que la CEC conlleva un mayor deterioro de la función cardiopulmonar, el hecho de que sean en su mayoría pacientes que presentan hipertensión pulmonar, ya asocian una mayor mortalidad perioperatoria. Además, el uso de CEC implica un mayor riesgo de complicaciones, pues al requerir anticoagulación, tienen una mayor predisposición al sangrado, y a la necesidad de politransfusiones, aumentando la morbilidad precoz. De la misma forma, el by-pass cardiopulmonar genera una respuesta proinflamatoria sistémica con activación de citocinas, leucocitos y complemento, contribuyendo al desarrollo del fracaso primario del injerto.

Existe una gran disparidad de resultados que pueden deberse a varios motivos, como la heterogeneidad de las muestras, o la falta de criterios definidos de indicación de CEC. Por un lado nos encontramos con publicaciones como la de Ferrer y cols.^[138], que con una incidencia de CEC del 16%, concluyen que es un factor de mortalidad precoz, debido en parte, a que se trata de los pacientes más severos.

También Szeto^[157] en su serie publicó una incidencia del 28% y no solo afirmó que estos pacientes presentaban un peor pronóstico, si no que aquellos casos en los que no se planeaba fallecían mas que cuando se entraba en CEC de forma planificada. Cassivi llevó a cabo una revisión de 306 trasplantes sin diagnóstico de hipertensión pulmonar, y la necesidad de by-pass cardiopulmonar durante la cirugía se comportó también como factor independiente predictor de mortalidad.

En el otro extremo nos encontramos con trabajos como el de De Boer y cols.^[158], que obtuvieron un beneficio en la supervivencia de sus pacientes con CEC, atribuyéndolo a una base inmunológica. No se trata de un caso aislado. Algunos grupos con buenos resultados se han llegado a plantear el uso de CEC de forma sistemática en sus trasplantes^[159] basándose en que aseguramos la circulación y el intercambio gaseoso del receptor durante la intervención, previene la hiperperfusión del primer pulmón trasplantado y disminuye el daño isquemia/reperfusión en ambos injertos.

En lo relativo a la asociación entre CEC y fallo primario del injerto, la literatura nuevamente ofrece controversia. Christie y cols.^[160] en su análisis de 255

trasplantes sobre los factores predisponentes de fallo primario del injerto, no encontraron asociación. Otros grupos como el de Pittsburgh^[159] o Gammie y cols.^[161] si que asociaron esta relación en sus trabajos.

El hecho de que el uso de CEC se haya comportado como un importante factor de riesgo de mortalidad no debe atribuirse únicamente a la CEC en sí, sino por las complicaciones derivadas de su uso (mayores tiempos de cirugía, mayor isquemia, sangrado, fracaso primario del injerto, etc).

Debemos de tener también en cuenta, que existen dos tipos de situaciones. Hay pacientes con hipertensión pulmonar en los que se sospecha que se pueda precisar de CEC. En estas ocasiones, todo el equipo estará preparado para la posible entrada en bomba. La disección quirúrgica será extremadamente cuidadosa para evitar los sangrados si llega el momento de tener que anticoagular y se retrasará en la medida de lo posible la llegada de este momento. La otra circunstancia, cuando no se preveé la necesidad de circulación extracorpórea y se realiza de forma urgente, tiene mas riesgo de complicaciones por tratarse de situaciones en las que el paciente se encuentra muy inestable.

Para aquellos casos complejos en los que se precise un soporte ventilatorio, y con la intención de minimizar los riesgos de la CEC, ha comenzado a usarse la ECMO (Membrana de Oxigenación Extracorpórea). Aigner y cols.^[91] escriben su experiencia en 147 pacientes con muy buenos resultados. Este sistema permite una menor anticoagulación, favorece una reperusión controlada del pulmón y una ventilación protectora. Otra ventaja es que se puede usar como soporte respiratorio en postoperatorio inmediato en el caso de que haya fallo primario del injerto, dando una oportunidad a pacientes que antes se morían.

Una publicación mas reciente del grupo de Toronto^[162], corroboró los resultados del equipo de Viena, concluyendo que la ECMO presenta menor mortalidad precoz y menor estancia en UCI y hospitalaria frente a la CEC.

Nuestro equipo defiende el uso de la ECMO pues ofrece casi las mismas ventajas que el by-pass cardiopulmonar, pero minimizando su morbi-mortalidad asociada. Estamos tan convencidos de ello, que a día de hoy, únicamente empleamos la ECMO como soporte respiratorio o cardiorespiratorio intraoperatoriamente.

Tiempo de cirugía

El tiempo total de cirugía no influyó de forma significativa en la supervivencia de los pacientes trasplantados.

Para lograr reducir al máximo el tiempo de la intervención, consideramos importantísimo invertir el tiempo necesario para conseguir una adecuada disección del hilio pulmonar, pues facilitará enormemente la realización de las anastomosis, y a posteriori será tiempo ganado. En nuestra serie hemos evolucionado en la vía de acceso, pasando de realizar una incisión tipo clamshell en las fases iniciales, a realizar toracotomías laterales mínimamente invasivas. A pesar de que cambiamos un acceso amplio por un acceso a través de una incisión más pequeña e incómoda, no ha supuesto tiempos de cirugía más largos. Además hemos ganado en experiencia y recursos que nos facilitan la exposición de las estructuras a anastomosar, lo que ayuda a reducir los tiempos de cirugía

Normalmente las intervenciones más largas son el reflejo de dificultades técnicas o complicaciones intraoperatorias (uso de CEC, sangrados, neumonectomías complejas, etc), y éstas no son situaciones frecuentes. Esta variable no se comportó como un factor de mortalidad, y la razón es que nuestros tiempos no son prolongados. El aumento progresivo de trasplantes realizados anualmente, hace que esta intervención sea más rutinaria, y sumado a la experiencia de los cirujanos que ya han realizado más de 400 trasplantes, refleja una reducción de los tiempos de cirugía en comparación con los primeros años del programa.

Tiempo de isquemia

Aunque teóricamente se defiende el efecto dañino de las isquemias prolongadas sobre la supervivencia, se han observado resultados controvertidos en la práctica clínica. Varios artículos se han publicado en la literatura con excelentes supervivencias a pesar de tiempos de isquemia pulmonares prolongados, algunas de ellas de hasta 11 horas. Son muchos los estudios que han analizado

los resultados de trasplantes con tiempos de isquemia prolongados, sin poder demostrar que influya sobre la supervivencia^[114, 163-166]. Incluso el más reciente artículo publicado por la ISHLT no encuentra que el tiempo de isquemia per sé influya en la supervivencia al año o 5 años. Por el contrario, otros grupos han encontrado una influencia negativa de los tiempos de isquemia sobre la función del injerto y la supervivencia^[138, 167-170]. Los motivos de las discrepancias entre estos estudios son varias, pero hay que tener en cuenta que muchos de estos estudios cuentan con un tamaño muestral pequeño.

Algunos trabajos como el de Thabut y cols.^[169], describieron un aumento importante del riesgo de mortalidad cuando se superaban isquemias de 6 horas. Es por esto que en nuestra serie se analizó el efecto del tiempo de isquemia del órgano sobre la mortalidad precoz estableciendo un punto de corte de 360 minutos.

Nuestro programa obtuvo un tiempo medio de isquemia del primer pulmón de 247 minutos y de 355 para el segundo pulmón. Al comparar nuestros tiempos con los de otros grupos, encontramos que los tiempos oscilan entre 290 minutos para el primer pulmón y 350 para el segundo^[114, 138, 171].

Dado que para poner el primer pulmón, tan sólo en cuatro ocasiones se excedió un tiempo de 360 minutos, el análisis estadístico no se considera representativo. Cuando valoramos los tiempos de isquemia superiores a 6 horas en el segundo pulmón, resultaron 39 casos. En este caso las supervivencias al año, tres, cinco y siete años fueron superponibles entre el grupo con isquemia de más de 360 minutos y el grupo con isquemia menor.

En nuestros resultados tampoco hemos hallado un impacto significativo en la mortalidad en función de este parámetro, aunque hay que tener en cuenta la escasa casuística con la que contamos para isquemias elevadas.

La variabilidad en los tiempos dependerá de muchos factores. Por un lado las dificultades técnicas irán asociadas a isquemias más largas. Además intervenciones más dificultosas, van asociadas a mayores complicaciones, y esto influye también en la supervivencia. Resulta complicado analizar la variable tiempo de isquemia de forma independiente. Aunque tiempos de isquemia mas cortos favorecen mejores

resultados en la supervivencia, lo cierto es que no encontraremos diferencias significativas cuando éste se mantenga comprendido entre 4 y 8 horas.

Como ya hemos comentado anteriormente, nuestro centro cuenta con una gran tasa de donación pulmonar, resultado del notable incremento del número de donantes conseguido por nuestros intensivistas en los últimos años^[147]. El hecho de que el donante sea local contribuye a reducir los tiempos de isquemia, pues resulta mas sencillo simultanear a donante y receptor cuando se encuentran en quirófanos contiguos.

La coordinación entre el equipo que va a realizar la extracción pulmonar y el equipo encargado de ponerlo es fundamental para minimizar esos tiempos, y mucho más cuando el explante tiene lugar en otro hospital. La mayoría de los desplazamientos los realizamos en ambulancia, por lo que tendremos una media de dos horas de isquemia solamente en el desplazamiento. Intentamos tener siempre la disección hilar hecha antes de la llegada de los órganos. En el caso de los TBP, intentamos tener ambos lados preparados para realizar la neumonectomía antes de que los órganos lleguen al hospital. Siempre sin realizar maniobras irreversibles.

Como hemos comentado anteriormente, se han descrito casos con isquemias superiores a 10 horas con excelentes resultados, lo que puede ser explicado por la isquemia oxigenada del pulmón que permitiera tiempos de isquemia más elevados que en otros órganos. No existe ninguna evidencia sobre que tiempos de isquemia se podrían manejar con seguridad, por lo que convendría realizar estudios de investigación en esta dirección. Quizás se debería realizar estudios experimentales con soluciones de preservación que protegieran los pulmones durante mas tiempo. De la misma forma, se está trabajando en el ex vivo y en dispositivos portátiles (Transmedics) que podrían aumentar estos tiempos, al mantener los pulmones oxigenados y perfundidos en normotermia.

En nuestra opinión la logística juega un papel importantísimo a la hora de reducir los tiempos de isquemia. Debe haber una comunicación estrecha entre el equipo extractor, el equipo de coordinación y el encargado del implante para favorecer minimizar los tiempos de cirugía y los de isquemia. El trabajo realizado sobre el donante en nuestro hospital, juega un papel imprescindible a todos los niveles que hemos estudiado hasta ahora, incluyendo este mismo.

Solución de preservación

Varias son las soluciones de preservación que se han creado para intentar evitar los daños producidos por la isquemia y los problemas derivados de isquemia/reperfusión que influyen en la supervivencia de los trasplantados. El líquido de preservación va a conseguir un enfriamiento gradual y uniforme de los pulmones, conseguirá exanguinarlos, previniendo la aparición de trombos y el daños del endotelio por los neutrófilos retenidos. La mayoría de los trabajos publicados^[169, 172-174] defienden las ventajas de las soluciones extracelulares (perfadex (P), Cambridge solution, Celsior, y Papworth) frente a las intracelulares (Eurocollins (EC)). La mayoría de ellos demostraron que, a pesar de no objetivarse diferencias en la mortalidad precoz, la función pulmonar a la llegada a cuidados intensivos fue significativamente mejor, con una mejor oxigenación y menor incidencia de fracaso primario del injerto.

Nuestro propio grupo comparó ambas soluciones^[175]. El cociente PaO₂/FiO₂ fue significativamente mejor en el grupo que usó perfadex que en el preservado con EC, tanto al ingreso como a las 12 horas del ingreso en UCI, y la incidencia de disfunción del injerto fue menor en el grupo P que en el EC. No hubo diferencias en la mortalidad a los 30 días, estancia en UCI y tiempo de ventilación mecánica entre ambos grupos.

Perfadex es la única solución que se ha creado específicamente para la preservación pulmonar. Las claves de su composición son el dextrano 40 y una concentración baja en potasio. Uno de los problemas que planteaban las soluciones con elevado contenido en potasio era que favorecían la vasoconstricción del lecho pulmonar y la posibilidad de parada cardíaca por hiperpotasemia tras la reperfusión. La concentración baja en potasio de Perfadex evita este problema y mantiene la presión de la arteria pulmonar normal durante la infusión. Por otra parte, el Dextrano 40 funciona como un agente oncótico que ayuda a mantener el agua en el compartimento intravascular, disminuyendo de esta manera la formación de edema intersticial. A su vez, también reduce

la agregación de eritrocitos y plaquetas, lo que mejora la microcirculación. El bajo contenido en glucosa de P, sería suficiente para mantener el metabolismo pulmonar en hipotermia y mantener la integridad celular durante la isquemia prolongada, al contrario que el EC, en el que el alto contenido en glucosa condicionaría una elevada osmolaridad que podría ser responsable de la desintegración morfológica celular.

En nuestra serie el 82% de los pulmones se preservaron con Perfadex, resultando éste protector frente a los que se preservaron con EC, influyendo en una tendencia a mejor supervivencia sin significación estadística.

Esta tendencia a obtener mejores resultados basados en la experiencia propia y en lo escrito en la literatura, llevaron a un cambio en el uso de soluciones de preservación, tanto en nuestro grupo, como en la mayoría de grupos nacionales e internacionales.

En resumen, de las variables relacionadas con la intervención quirúrgica, la CEC fue la única que se comportó como factor predictor de mortalidad. Consideramos que se debe restringir su uso a situaciones con clara indicación, y siempre que sea posible prevenir qué pacientes van a precisarla, de manera que se consiguiera una entrada en by-pass programada, en vez de una entrada en by-pass en situación urgente. La sustitución de la CEC por la ECMO ha supuesto un gran cambio en el concepto que teníamos de la "asistencia intraoperatoria" en el trasplante pulmonar. Aunque su uso en nuestro programa es relativamente reciente y sus resultados no quedan reflejado en este trabajo, la ECMO nos aporta todas las ventajas que nos proporciona la CEC pero con una menor tasa de complicaciones, y además permite su uso como soporte en el postoperatorio inmediato si se precisa.

El tiempo de cirugía prolongado es principalmente un reflejo de la aparición de complicaciones intraoperatorias, donde la habilidad y experiencia del equipo anestésista y quirúrgico juegan un papel fundamental. La coordinación y comunicación constante entre los diferentes equipos del trasplante (cirujanos, anestésistas, coordinador), es básica para minimizar los tiempos de isquemia.

4 Variables hemodinámicas, analíticas y evolutivas

Variables hemodinámicas, necesidad de óxido nítrico y PGs

De las variables hemodinámicas, únicamente asoció mayor riesgo de mortalidad con significación estadística tanto en el análisis univariante como en el multivariante, las cifras de TAS por encima de 150, con una clara influencia en la supervivencia.

Si que hemos encontrado valores de hipertensión arterial en los receptores trasplantados, pero normalmente sucede a los 10-12 meses postrasplante. Aunque los corticoides exacerban el problema, el factor más importante que hace que los pacientes presenten esta complicación es la toma continuada de inhibidores de la calcineurina por un mecanismo no muy bien conocido. Probablemente, la vasoconstricción renal que provoca la ciclosporina genera una retención de agua y sodio.

El registro de la ISHLT de 2003 demostró un riesgo de mortalidad aumentado el primer año que se correlaciona bien con las cifras de presión arterial, cifrando la mortalidad en el trasplante de pulmón por causas cardiovasculares en el postoperatorio en un porcentaje del 12% el primer año y luego en un 2,1% del año a los tres años y en un 3,1% del tercer al quinto año, según los datos del Registro Internacional de Trasplante Pulmonar.

En términos generales estas variables no tienen relevancia en los resultados. Se encuentran falseadas, pues están recogidas en la unidad de cuidados intensivos, después de haber sido corregidas farmacológicamente en el quirófano durante la intervención.

Valores de hemoglobina, hematocrito, transfusión de hemoderivados y necesidad de cirugía por sangrado

A la llegada del paciente a la unidad de cuidados intensivos, ni los valores de hematocrito, ni la actividad de protrombina se relacionaron con mayor mortalidad. En la bioquímica, sodio y potasio tampoco asociaron peor pronóstico. Los valores de hemoglobina mayores de 11 g/dl, resultaron tener un papel protector.

Sin embargo, la necesidad de transfundir concentrados de hematíes, o unidades de plasma o la necesidad de reintervención por sangrado, si que condicionaron significativamente la mortalidad, tanto en el estudio univariante como en el multivariante.

La transfusión de concentrados de hematíes y la necesidad de transfusión de plasma generalmente refleja una posible alteración en la coagulación derivada de un sangrado importante o de la necesidad de entrada en CEC. Quizás sea por ello que estas variables si mostraron significación estadística asociándose a una mayor mortalidad.

Las intervenciones mas complejas, con cirugías previas, con adherencias pleurales, mala exposición de los hilios, fallos en la técnica de las anastomosis vasculares, o la necesidad de entrar en CEC son las principales causas que motivan transfusiones de hemoderivados o reintervención por sangrado. Son variables que guardan relación unas con otras, y es evidente que asocien significación.

Cuando un paciente requiere un número importante de transfusiones en el postoperatorio inmediato generalmente refleja que el procedimiento del trasplante ha sido complejo, pudiendo precisar ser reintervenido. En este caso, nos encontramos con un paciente inestable hemodinámicamente,

con pérdidas hemáticas importantes, al que someteremos a un nuevo estrés quirúrgico, todo lo cual contribuye a una mayor mortalidad.

No existen muchos datos respecto a la incidencia y consecuencias de estas complicaciones. Ferrer y cols. publicaron que la presencia de hemotórax postoperatorio, y por tanto, necesidades transfusionales elevadas, se asoció con una elevada tasa de mortalidad entre pacientes sometidos a trasplante por diferentes indicaciones^[176]. Este mismo grupo también encontró la misma relación en una serie de 79 pacientes con EPOC sometidos a trasplante pulmonar^[138].

Además, está descrito que la politransfusión de sangre puede condicionar un cuadro de distrés respiratorio que puede contribuir al desarrollo de fallo primario del injerto. La inmunomodulación asociada a la transfusión (aumenta el riesgo de desarrollar en el recipiente anticuerpos anti-HLA) puede también generar una mayor inmunodepresión que en un paciente ya inmunodeprimido favorezca la aparición de infecciones postoperatorias^[177]. Esto condiciona que a mayor número de transfusiones haya mayor riesgo de disfunción primaria del injerto y mayor riesgo de infecciones postoperatorias, que por si mismas ya son factores de riesgo de mortalidad.

Siempre se pone especial cuidado en la disección y hemostasia durante la neumonectomía para evitar estas situaciones. También la mejoría adquirida con la experiencia en la técnica y el uso de sustancias hemostáticas, hacen que estas circunstancias ya no sean tan frecuentes. Además, hemos observado desde que utilizamos la ECMO, menor tasa de reintervenciones por sangrado. Haría falta realizar un estudio comparando el uso de la CEC y de la ECMO en el trasplante de pulmón para poder obtener una mayor evidencia científica.

Necesidad de inotrópicos durante más de 72 horas.

Casi el 75% de los receptores precisaron de soporte con inotrópicos, sin que afectara a la supervivencia.

El uso de inotrópicos es frecuente durante el trasplante y en el postoperatorio inmediato. Mantenerlos más de 72 horas refleja una situación de inestabilidad hemodinámica severa de etiología variada (fallo primario del injerto, sangrado severo, sepsis, etc). Es decir, más que ser una causa en sí misma, la necesidad prolongada de inotrópicos se asocia a complicaciones que pueden condicionar una mayor mortalidad.

Thabut^[178] en su estudio sobre factores predictores de mortalidad en el fracaso primario del injerto concluyó que el fallo hemodinámico severo (aquel que precisa adrenalina o noradrenalina para mantener TAS por encima de 60 mmHg) se comportaba como factor predictor independiente de mortalidad en la UCI.

La sepsis condiciona una situación de inestabilidad hemodinámica muchas veces refractaria al tratamiento con fluidoterapia. Es en estas situaciones en las que recurrimos al soporte inotrópico. La respuesta fisiológica a la infección desencadena una compleja interacción entre células y mediadores inflamatorios que conducen a la disfunción del endotelio de los capilares implicando vasodilatación arterial y gasto cardiaco bajo. Esto inicia una cascada de daño endotelial, hipoxia tisular global, formación de microtrombos y utilización anormal de oxígeno debido a la disfunción mitocondrial, produciendo una disfunción de todos los órganos potencialmente y eventual fracaso. Una de las estrategias terapéuticas es el aporte de drogas vasoactivas. El pronóstico en estos casos en estos pacientes que ya de base están inmunodeprimidos suele ser fatal^[179].

Actualmente el uso de inotrópicos se debe en la mayoría de los casos al fallo primario del injerto. La experiencia adquirida en el manejo de esta situación explica que no se haya relacionado con una mayor mortalidad. La utilización de la ECMO en el postoperatorio inmediato como apoyo a la oxigenación^[96], ha permitido que muchos pacientes que años atrás hubieran fallecido, puedan sobrevivir.

Valores de urea y creatinina al ingreso y necesidad de técnicas de reemplazo renal.

Los pacientes sometidos a un trasplante pulmonar, corren el riesgo de desarrollar un fallo renal. Los fármacos nefrotóxicos, entre ellos los inhibidores de calcineurina, junto con los eventos de la cirugía (anemización, hipotensión, etc) y el balance negativo para evitar el edema de reperfusión son las principales causas de la disfunción renal.

La importancia radica porque esta bien demostrada la asociación entre fallo renal y mortalidad en el postoperatorio.

Los valores de creatinina y urea al ingreso en UCI como reflejo de la función renal también fueron estudiados. No encontramos significación entre los valores de esta variable y la mortalidad. Basándonos en los valores de creatinina como referencia para definir el fallo renal agudo (FRA), y dado que los datos recogidos fueron de los análisis tomados inmediatamente tras el ingreso en UCI postrasplante, podemos decir que fue escaso el número de pacientes que llegó a la UCI con insuficiencia renal aguda desde el quirófano, y quizás estos valores no sean los más adecuados como predictores de mortalidad precoz. Con estos datos sólo podemos hablar de la incidencia de fallo renal tras la cirugía, pero no de la incidencia de fallo renal desarrollada durante el postoperatorio temprano. En un estudio de 2008 con 144 pacientes de nuestra serie, se determinó la tasa de filtrado glomerular en la primeras 24 horas en vez de los valores de creatinina, para determinar la función renal, y la incidencia de fallo renal agudo de cualquier grado, fue del 59% en el postoperatorio inmediato^[180].

Pudiera ser que los pacientes con fallo respiratorio presenten hipoperfusión renal, la cual puede potenciar los efectos nefrotóxicos de las inestabilidades hemodinámicas que pueden acontecer durante la cirugía. Además los inhibidores de la calcinerurina que se utilizan en el postoperatorio inmediato generarán vasoconstricción renal reduciendo aún más la perfusión re-

nal. Junto a ello, la la restricción hídrica y el uso de diuréticos para reducir el edema de reperfusión ayudará agravar aún más la hipoperfusión. Y estas condiciones favorecerán aún más el daño que antibióticos, antifúngicos y antivirales frecuentemente usados en el postoperatorio, podrán hacer en el riñón. Todos estos factores actúan de una forma sinérgica favoreciendo la aparición del fracaso renal agudo.

En nuestra serie 9 pacientes (7,03%), necesitaron de la colocación de terapia de sustitución renal, comportándose como un factor predictivo de mortalidad, significativamente estadístico en todos los análisis.

Son muchos los pacientes que desarrollan fracaso renal agudo, pero sólo unos pocos los que precisan de hemofiltro. Si bien el FRA no influye en la supervivencia, aquellos pacientes que precisan de hemofiltración presentan mayor mortalidad. Precisamente son los pacientes más graves, muchos de ellos en sepsis y fallo multiorgánico, los que lo van a precisar, por lo que parece lógico que fallezcan más.

Rocha y cols.^[152], estudiaron la presencia de fallo renal agudo en el postoperatorio inmediato del trasplante pulmonar en una serie de 296 pacientes y su asociación con la morbilidad y mortalidad. Aunque la incidencia de fallo renal agudo fue del 56%, solo el 8% precisó de diálisis. Concluyen que el fallo renal agudo tienen una pequeña influencia en la morbimortalidad perioperatoria al asociarse a una mayor duración de la ventilación mecánica y estancia hospitalaria. Sin embargo, el fallo renal que precisa diálisis, aunque poco frecuente, se correlacionaba significativamente con una mayor mortalidad. Estos resultados coinciden con los de nuestro estudio.

Aunque es difícil determinar si el uso del hemofiltro es un factor independiente de mortalidad o simplemente reflejo de la situación tan grave en la que se encuentra el receptor, está claro que asocia mayor mortalidad por tratarse de pacientes críticos, generalmente en fallo multiorgánico.

Valores de glucosa al ingreso en UCI

La diabetes mellitus post-trasplante es una complicación frecuente en los receptores de órganos, que puede comprometer la supervivencia de estos pacientes al asociarse con un mayor riesgo de complicaciones infecciosas y actuar como un factor de riesgo cardiovascular. Se acepta, en general, que los corticoides alteran el metabolismo de la glucosa pero van a ser los inhibidores de la calcineurina, como la ciclosporina y el tacrolimus, y sus propiedades diabetogénicas los responsables de la diabetes post-trasplante.

En pacientes adultos, Kur y cols.^[181] analizaron la incidencia de diabetes post-trasplante en 64 receptores de trasplante pulmonar, concluyendo que el esquema de inmunosupresión elegido podría influir en su aparición.

No hemos encontrado ningún estudio sobre la hiperglucemia en el post-trasplante inmediato. En nuestra serie valores de glucemia por encima de 200 mg/dl no influyeron en la supervivencia.

Dehiscencia de sutura bronquial

Las complicaciones de la vía aérea, que supusieron la principal limitación en los comienzos del trasplante, son cada vez menos frecuentes. Su incidencia varía mucho de unos centros a otros, debido a la falta de una clasificación internacionalmente aceptada. La mayoría de los centros presentan entre el 7 y el 18%^[137, 182]. La sutura bronquial es una sutura con alto riesgo de dehiscencia por varios motivos. Primero, es una sutura isquémica (al eliminarse la circulación bronquial y agravado por situación de restricción de volumen, hipotensión, bajo gasto cardíaco, etc). Segundo, se lleva a cabo en un medio contaminado. Y tercero, es una sutura sometida a tensión, la generada por la ventilación mecánica con presión positiva hasta la extubación del paciente.

Se han descrito posibles causas de esta complicación de la vía aérea, como son el tiempo de soporte ventilatorio con presión positiva o la discordancia entre el bronquio del donante y el del receptor^[183]. Las infecciones, y en especial por *Aspergillus* también asocian mayor dehiscencia^[184]. Los corticoides se dejaron de usar en el postoperatorio mas inmediato del trasplante porque interfería en la cicatrización bronquial. Actualmente está demostrado que bajas dosis de esteroides no asocian efectos adversos. La rapamicina (sirolimus) esta contraindicada en los primero 90 días postrasplante por la elevada incidencia de complicaciones de la vía aérea que asocia^[185].

La dehiscencia bronquial es una complicación muy grave pero muy poco frecuente. En nuestro estudio se ha presentado en 9 casos, que representa el 7% y ha multiplicado por tres el riesgo de mortalidad con significación estadística tanto en el estudio univariante como en el multivariante.

Aunque se han propuesto técnicas de revascularización bronquial con anastomosis de la arteria bronquial, consideramos que alargaría desproporcionadamente los tiempos de isquemia. Pensamos que reducimos la incidencia de la dehiscencia bronquial con la prevención. El cuidado de la técnica quirúrgica es básico. Debemos intentar no devascularizar los bronquios donantes y receptor, dejando tejido peribronquial circundante. Además, la interposición de un colgajo de grasa peribronquial ayuda a la formación de neovascularización, y a la vez contendría una pequeña dehiscencia, aislándola del resto de la cavidad torácica.

Cuando la sutura bronquial falla, el manejo debe de ser precoz. La profilaxis desde el primer momento y el manejo de forma conservadora (stents, pegamento de cianoacrilato o factores de crecimiento autólogos) serán los pilares del tratamiento. Estas medidas nos ayudarán a reducir la mortalidad asociada a esta complicación, que será directamente proporcional al grado de dehiscencia que se presente.

Tiempo de ventilación mecánica total y de estancia en UCI

No observamos significación estadística que asociara peor supervivencia a los pacientes que más tiempo permanecieron en UCI.

Sin embargo, los pacientes que precisaron mayor tiempo de intubación, asociaron mayor mortalidad con significación estadística tanto en el estudio univariante como en el multivariante.

Estas dos variables están relacionadas entre sí, lo cual no es una sorpresa, pues aquellos pacientes trasplantados que están en buenas condiciones para ser extubados, en general están preparados para salir de la UCI en las siguientes 24-48 horas. Más que factores de riesgo en sí, debemos pensar que estas variables son el reflejo de la aparición de complicaciones que han obligado a que el paciente requiera un mayor tiempo de soporte ventilatorio y de estancia en UCI y que marcan el pronóstico del mismo. Por otro lado, debemos tener cuidado a la hora de interpretar estos resultados para no caer en un sesgo de interpretación, ya que también aquellos pacientes que fallecen en las primeras horas pasarán poco tiempo intubados y en la UCI.

Las infecciones, el edema de reperfusión o fallo primario del injerto o la necesidad de reintervención son todos factores de riesgo para la mortalidad. Por lo que no hay que pensar en estas variables como variables independientes, si no asociadas a otras complicaciones que marcaran un peor pronóstico de los pacientes.

Cociente PaO₂/FiO₂ al ingreso, a las 12 horas y a las 24 horas en UCI.

Hemos considerado el valor del cociente PaO₂/FiO₂ como un parámetro simple y capaz de testar la función pulmonar. En nuestro estudio se registraron los valores de este ratio en tres puntos de corte temporales: al ingreso, a las 12 horas, y a las 24 horas postrasplante, y se analizó el efecto de distintos valores determinados por cuartiles. Observamos que se ha comportado como un factor protector frente a la mortalidad, obteniendo significación estadística a las 24 horas del trasplante. Hay tendencia a la significación en el estudio multivariante que relacionan los valores de PaO₂/FiO₂ >100 con mejor supervivencia. Cuando los trasplantados presentan gasometrías por encima de 300mmHg tienen menos riesgo de fallecer, como se refleja en las curvas de supervivencia (ver tabla 62).

Al igual que nosotros, otros estudios llegan a las mismas conclusiones. Gomez y cols.^[170] asociaron mayor mortalidad cuando el receptor presentó valores de PaO₂/FiO₂ <150 mmHg en las primeras 24 horas. Del mismo modo, Thabut y cols.^[178] correlacionaron malos resultados en la gasometría en los tres primeros días con mayor mortalidad. En un estudio realizado sobre nuestra misma serie^[186], se concluyó que valores por encima de 100mmHg a las 24 horas del trasplante asociaba menos mortalidad.

La ISHLT decidió utilizar el valor seriado de la PaO₂/FiO₂ en las primeras 48 horas postrasplante como parámetro definitorio y clasificatorio del fracaso primario del injerto, junto a la presencia o no de infiltrados pulmonares en la Rx de tórax. Este consenso aparece publicado en el año 2005 por Christie y cols.^[94], y concluyen considerando esta variable como factor pronóstico.

Nuestro resultado, coincide con los publicados en la literatura. Es lógico pensar que a mejor funcionalidad del órgano implantado, mejor será la supervivencia, y que una buena oxigenación será el reflejo de la buena "salud" de esos pulmones. En nuestra opinión, consideramos la ratio PaO₂/FiO₂ como un parámetro sencillo,

de amplia utilización, que no requiere complicados métodos de cálculo, y que refleja fielmente la función pulmonar, utilizándose actualmente también para definir el fracaso primario del injerto. Aunque no existe consenso sobre la medida de la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ que es más determinante (en qué momento temporal postrasplante), en nuestro estudio concluimos que la ratio a las 24 horas fue la mejor predictora a nivel de significación estadística. Los esfuerzos terapéuticos encaminados a mejorar el estado del pulmón, se verán reflejados en el aumento de la ratio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ y en la evolución del paciente trasplantado pulmonar.

Fallo Primario del Injerto

El edema de reperfusión ha recibido múltiples nombres a lo largo de la historia, fallo primario del injerto, disfunción primaria del injerto (DPI), haciendo referencia a la misma complicación. Se trata de un cuadro de disfunción pulmonar que se traduce en un cuadro clínico definido por una hipoxemia grave en el postoperatorio inmediato debido a un edema pulmonar y que se manifiesta por la presencia de infiltrados pulmonares en el estudio radiológico de tórax, lo que obliga a mantener al paciente intubado y ventilado, con un alto aporte de oxígeno y de óxido nítrico.

Con el fin de unificar criterios a la hora de poder conocer la incidencia real y su influencia en el devenir de los trasplantados, la ISHLT^[94] clasificó la DPI en función de los valores de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ y la presencia de edema alveolar en la radiografía de tórax.

La variable edema de reperfusión la definimos como la presencia de infiltrados pulmonares alveolares difusos radiológicos dentro de las primeras 48-72 horas pos-trasplante, asociado a valores del cociente $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ menores de 200 mmHg, una vez descartadas otras posibles etiologías. Según la clasificación de la ISHLT, correspondería a aquellos pacientes que presentaban DPI grado III o IV. El hecho de que haya habido estos cambios en la nomenclatura, nos ha podido hacer caer en un sesgo de recogida de datos.

La incidencia de la DPI es variable debido a la nula unificación de criterios que había hasta 2005. Christie ^[93], identificando la DPI de la misma forma que nosotros, encontró una incidencia estimada entre el 11,8% de los pacientes trasplantados frente al 21% de nuestra serie, y según datos de la ISHLT tiene relación con un 30% de éxitus en el postoperatorio inmediato.

Si bien toda la literatura revisada coincide en la fuerte asociación entre DPI grave con la mortalidad precoz, en nuestra serie, no encontramos significación estadística para la aparición de esta complicación.

El cambio a Perfadex como solución de preservación dirigida al pulmón, condicionó un claro descenso en la incidencia de DPI y en la gravedad del mismo. El Dextrano 40 presente en su composición, funciona como un agente oncótico que ayuda a mantener el agua en el compartimento intravascular, disminuyendo de esta manera la formación de edema intersticial.

El mejor conocimiento de esta entidad, y el mejor manejo en la Unidad de Cuidados intensivos ha aumentado la supervivencia de estos pacientes. Si bien estos receptores permanecen mas tiempo intubados y mas tiempo en la UCI, años atrás eran situaciones críticas que derivaban en el fallecimiento del trasplantado. Además, la incorporación en nuestro centro de la ECMO, ha supuesto una revolución en la supervivencia de estos pacientes. Creemos que esto puede justificar la no asociación de la DPI con mayor mortalidad.

Desde nuestro punto de vista los esfuerzos deben de ir encaminados a la correcta prevención, consiguiendo mejorar la preservación del órgano desde el fallecimiento en UCI hasta su explante, minimizando los tiempos de isquemia y con un adecuado manejo por parte de los médicos intensivistas una vez realizado el trasplante. La utilización de la ECMO en casos graves está indicada cuando otras medidas hayan fracasado.

Presencia de rechazo agudo en los primeros 30 días postrasplante y bronquiolitis obliterante

Casi el 10% de nuestros receptores sufrieron rechazo agudo durante el primer mes postoperatorio sin que supusiera cambios a nivel de la supervivencia. Swanson y cols.^[187] analizaron la supervivencia en 96 pacientes trasplantados, sin encontrar diferencias significativas entre los que presentaban rechazo y los que no lo presentaban.

Aunque esta variable no haya resultado significativa, se sabe que juega un papel muy importante en el desarrollo de rechazo crónico (bronquiolitis obliterante (BO)). Mientras que el efecto de la infección por CMV u otros microorganismos, y la influencia de los antígenos humanos leucocitarios está menos clara, existe evidencia científica de que repetidos episodios de rechazo agudo se relacionan con BO^[188, 189].

Daud y cols.^[190] en un estudio retrospectivo de 334 pacientes, concluye que la DPI tiene riesgo elevado desarrollar síndrome de bronquiolitis obliterante (BOS) independientemente del rechazo agudo, y ese riesgo es proporcional a la severidad del fallo primario del injerto.

El 20,55% de nuestros pacientes desarrollaron bronquiolitis obliterante. El tiempo medio hasta la aparición de BO fue de 42 meses.

En la literatura se refleja que el 60% de los receptores presentan BO a los 5 años del trasplante. Con un tiempo medio de aparición entre 16 y 20 meses, muy inferior al nuestro y responsable del 30% de la mortalidad a los 3 años^[191].

Copeland^[192] analizó una cohorte de 222 pacientes que desarrollaron BOS, concluyendo que el BOS es un factor de riesgo de mortalidad, siendo la supervivencia a los 5 años de haber comenzado el rechazo crónico del 26%. También asoció la aparición de BOS en los primeros 2 años, o grados 3 y 4, con peor supervivencia.

Cuando excluimos a los pacientes que desarrollaron BO, la supervivencia es mejor, pero estos resultados no son comparables. Si se pretende estudiar la supervivencia general incluyendo la variable BO como un posible factor de riesgo más, debe tenerse en cuenta que, esta variable, depende del tiempo. El no tener en cuenta esto al analizar el rechazo crónico como variable independiente predictora de mortalidad, nos haría caer en un sesgo, pues habrá pacientes que nunca les da tiempo a desarrollar BO por fallecer antes.

Desde la instauración por la ISHLT de la clasificación en función del Síndrome de Bronquiolitis Obliterante, la mayoría de trabajos basan sus estadísticas en esta clasificación. Nuestra recogida de datos se basó en los pacientes con un diagnóstico anatomopatológico, ignorándose los pacientes diagnosticados clínicamente de BOS a los que no se realizó biopsia transbronquial. Por otro lado, no todos los pacientes diagnosticados de BOS, están desarrollando BO. Esto dificulta la comparación de nuestros resultados con los de otras series, además de que los resultados expuestos pueden estar sometidos a un sesgo en la recogida.

La BO continua siendo el talón de Aquiles de la supervivencia a largo plazo del trasplante de pulmón. El buen entendimiento de su patogénesis, nos ayudará a encontrar nuevas estrategias terapéuticas que alargaran la vida de nuestros pacientes y su calidad de vida. La instauración de la nueva clasificación, según los criterios de BOS, ayudan a un diagnóstico más precoz para poder comenzar más tempranamente con el tratamiento.

5 Expectativas del trasplante

El trasplante de pulmón es uno de los más complejos que se realizan hoy en día y que presenta un gran número de limitaciones. Por un lado no se dispone de un "órgano" de reemplazo, como la diálisis para los pacientes con insuficiencia renal, que alargue la vida de los enfermos hasta la llegada de los pulmones. Sin embargo, nos encontramos un poco más cerca del "pulmón artificial". La aparición de la ECMO hace unos años, ha permitido ganar la experiencia necesaria para empezar a utilizar este dispositivo en otros pacientes. En este trabajo se ha explicado su uso intraoperatorio durante el trasplante, o como soporte tras el mismo. La posibilidad de usarla en pacientes en la fase mas terminal de su enfermedad, con insuficiencia respiratoria severa, como puente al trasplante, permite un adecuado soporte respiratorio sin necesidad de tener que intubar al paciente. Ya hay trabajos publicados sobre ello^[193], y aunque todos ellos se concentran en centros altamente especializados y en pacientes estrictamente seleccionados, creemos que en un futuro próximo será reproducible en el resto de hospitales. Nuestro programa cuenta con la experiencia de un par de casos con resultados satisfactorios. La posibilidad de sistemas más sencillos e incluso de mayor portabilidad a través de accesos vasculares venosos más cómodos permite especular también con un futuro potencial en el que los pacientes puedan rehabilitarse para llegar en las condiciones más óptimas posibles.

Otra línea de investigación abierta, es la obtención de mayor número de órganos disponibles, pues como ya hemos visto, la demanda supera con creces la oferta. El paso de las soluciones de preservación intracelulares a las extracelulares, ya supuso un gran avance en lo relativo a la preservación. Hoy en día se está trabajando en nuevas soluciones como la de Steen, que es de baja concentración en potasio y reduce la formación de radicales libres. Se compone también de albúmina de suero humano que previene el edema y de dextrano que protege el endotelio de la interacción de leucocitos y de la trombogénesis^[83].

La idea es una mejor preservación del órgano, que tolere tiempos de isquemia mayores, y que funcionen en óptimas condiciones durante mas tiempo.

En la línea de la preservación del pulmón donante, se está trabajando también en el "ex vivo lung perfusion (EVLP)", que consiste en perfundir los pulmones mediante una maquina manteniéndolos en normotermia. Combinado con las soluciones de preservación, permite no sólo aumentar los tiempos de isquemia, si no también recuperar pulmones que en otras circunstancias habríamos rechazado. Nosotros hemos comenzado el programa de perfusión pulmonar ex-vivo en normotermia, y aunque no hemos realizado ningún caso a día de hoy, creemos que es una gran adquisición que nos permitirá recuperar pulmones límites, que tiempo atrás nunca habiéramos aprovechado. Además sus posibilidades en el futuro permitirá reproducir las condiciones fisiológicas, pudiendo tratar infecciones, conseguir un mejor acondicionamiento de los pulmones e incluso programar los trasplantes sin tener la preocupación constante por los tiempos de isquemia.

En lo referente a la donación, lleva ya tiempo instaurada la donación a corazón parado. La mayoría de los centros que la practican, usan donantes de muerte controlada. Lo novedoso en este aspecto es la posibilidad de utilizar donantes de tipo II según las clasificación de Maastrich. En este sentido el Hospital Clínico San Carlos es pionero en la creación de protocolos que permitan la utilización de estos pulmones. Nuestro centro esta altamente involucrado en este proyecto, siendo el primer hospital a nivel mundial que se beneficia de pulmones obtenidos según esta modalidad de donación perteneciendo a comunidades autónomas diferentes (en este caso separadas por más de 400 km). Ante los buenos resultados conseguidos, la coordinación de trasplante, con la colaboración de todo el equipo diseñó hace dos años nuestro propio programa.

Mucho mas novedosas son las investigaciones dirigidas a crear pulmones a partir de células madres con bio-impresoras en 3D. Aunque se está trabajando en ello, el futuro en este aspecto se antoja lejano. Permitiría abrir las puertas de una nueva "era" de los trasplantes: Órganos compatibles en los que no existiera rechazo.

Existen también trabajos experimentales con nuevos inmunosupresores para combatir al rechazo crónico, que es el que realmente limita la supervivencia de los pacientes. Las líneas de investigación van encaminadas a encontrar nuevas drogas inmunosupresoras, más eficaces frente al rechazo, y con menos comorbilidades para los pacientes.

—○ CONCLUSIONES

- 1) El programa de trasplante pulmonar del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla presenta supervivencias a largo plazo ligeramente inferiores que las de las grandes series internacionales.
- 2) La edad media de nuestros receptores es muy superior a la de la mayoría de los grupos, suponiendo un handicap en la supervivencia a largo plazo.
- 3) Las variables dependientes del donante no influyeron en la mortalidad, por lo que es posible que se pudieran ampliar los criterios de selección de donantes pulmonares.
- 4) Perfadex® es la solución de preservación pulmonar de elección.
- 5) La necesidad de circulación extracorpórea influye negativamente en la supervivencia, probablemente por tratarse de pacientes con complicaciones intraoperatorias y con peor pronóstico.
- 6) Las variables evolutivas que asociaron mayor mortalidad fueron principalmente las que reflejan la aparición de una complicación postoperatoria: necesidad de hemofiltración, necesidad de transfusión de hemoderivados y la necesidad de reintervención.
- 7) El tiempo prolongado de ventilación mecánica y la dehiscencia de la sutura bronquial también asocian una mayor mortalidad.

—○ BIBLIOGRAFÍA

Bibliografía

1. Pauwels RA, Buist A, Calverley P, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: National Heart, Lung, and Blood Institute and World Health Organization Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD): executive summary. *Respir Care* 2001;46:798-825.
2. Celli BR, MacNee W, Agusti A, et al. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23: 932-946.
3. Ottenheij C, Heunks L, Dekhuijzen R. Diaphragm adaptations in patients with COPD. *Respiratory Research* 2008;9:12.
4. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009;33:1165-1185.
5. Chapman KR, Mannino DM, Soriano JB, et al. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006; 27:188-207.
6. Guía de práctica clínica de diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. SEPAR-ALAT, 2009. Disponible en: www.separ.es.
7. Pena VS, Miravittles M, Gabriel R, et al. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest* 2000;118:981-989.
8. López MV, Jardim J, Schiavi E. Recomendaciones para el Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). 1 ed. ALAT;2011.
9. National Heart, Lung and Blood Institute. Morbidity and mortality chartbook on cardiovascular, lung and blood diseases. Bethesda, Maryland: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health. Disponible en: www.nhlbi.nih.gov/resources/docs/cht-book.htm.

10. Global Strategy for the diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2013; Disponible en: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2013_Feb20.pdf
11. World Health Organization. GOLD executive committee. Global initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Updated 2013. Disponible en: www.goldcopd.com.
12. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, et al. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance-United States, 1971-2000. *Respir Care* 2002; 47: 1184-99.
13. Wagner PD. Possible mechanisms underlying the development of cachexia in COPD. *Eur Respir J* 2008;31:492-501.
14. Kohnlein T, Welte T. Alpha-1 antitrypsin deficiency: pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Am J Med* 2008;121:3-9.
15. MacNee W. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med*. 2007;28:479-513.
16. Agustí A. EPOC e inflamación sistémica. Una vía de enlace para la comorbilidad. *Arch Bronconeumol* 2009;45:14-7.
17. Fabbri LM, Rabe KF. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? *Lancet* 2007;370:797-9.
18. de Torres JP, Pinto-Plata V, Casanova C, et al. C-reactive protein levels and survival in patients with moderate to very severe COPD. *Chest* 2008;133:1336-43.
19. Rahman I, Adcock IM. Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in COPD. *Eur Respir J* 2006;28:219-42.
20. Nieto Barbero M. EPOC e hipertensión pulmonar. *Arch Bronconeumol* 2009;45:24-30.
21. Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:5-12.
22. Soler Cataluña JJ, Martínez García MA. Comorbilidad cardiovascular en la EPOC. *Arch Bronconeumol* 2009;45:18-23.
23. Casanova C, de Torres J, Marín M. EPOC y malnutrición. *Arch Bronconeumol* 2009;45:31-5.

24. Gea J, Martínez-Llorens J, Ausín P. Disfunción muscular esquelética en la EPOC. *Arch Bronconeumol* 2009;45:36-41.
25. Chillón M, De Miguel J, Ferreira A, et al. EPOC y alteraciones endocrinometabólicas. *Arch Bronconeumol* 2009;45:42-6.
26. De Miguel J, Chillón M, Méndez M, et al. Impacto de la anemia en la EPOC. *Arch Bronconeumol* 2009;45:47-50.
27. Calle M, Rodríguez J, Gómez M. Ansiedad y EPOC. *Arch Bronconeumol* 2009;45:51-3.
28. Calverley PMA, Georgopoulos D. Chronic obstructive pulmonary disease: symptoms and signs. In: Postma DS, Siafakas NM, eds. *Management of chronic obstructive pulmonary disease*. *Eur Respir Mon* 1998; 8: 6-24.
29. Johannessen A, Lehmann S, Omenaas ER, et al. Post-bronchodilator spirometry reference values in adults and implications for disease management. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1316-25.
30. Cahill K, Stead L, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Jan 24; (1):CD006103.
31. Silagy C, Lancaster T, Stead L, et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3):CD000146.
32. Nichol KL, Baken L, Nelson A. Relation between influenza vaccination and outpatient visits, hospitalization, and mortality in elderly persons with chronic lung disease. *Ann Intern Med* 1999;130:397-403.
33. Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax* 2006;61:189-195.
34. Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 1999;340:1948-53.
35. Vestbo J, Sorensen T, Lange P, et al. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353:1819-23.
36. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, et al. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with modera-

- te to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000;320:1297-303.
37. Boyd G, Morice AH, Pounsford JC, et al. An evaluation of salmeterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 1997;10:815-821.
 38. Aalbers R, Ayres J, Backer V, et al. Formoterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, controlled, 3-month trial. *Eur Respir J* 2002;19:936-943.
 39. Ram FS, Jones PW, Castro AA, et al. Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(4):CD003902.
 40. Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21:74-81.
 41. Wouters EF, Postma DS, Fokkens B, et al. Withdrawal of fluticasone propionate from combined salmeterol/fluticasone treatment in patients with COPD causes immediate and sustained disease deterioration: a randomised controlled trial. *Thorax* 2005;60:480-487.
 42. Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. Survival and FEV1 decline in individuals with severe deficiency of alpha1-antitrypsin. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:49-59.
 43. Poole PJ, Black PN. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD001287.
 44. Wan IY, Toma TP, Geddes DM, et al. Bronchoscopic lung volume reduction for end-stage emphysema: report on the first 98 patients. *Chest* 2006;129:518-526.
 45. Villar Álvarez F, Peces-Barba Romero G. Marcadores pronósticos en la EPOC. Papel de la comorbilidad. *Arch Bronconeumol* 2009;45:2-7.
 46. Petty TL. Definition, epidemiology, course, and prognosis of COPD. *Clinical Cornerstone* 2003;5:1-10.
 47. Crockett AJ, Cranston JM, Moss JR, et al. Domiciliary oxygen for chronic obstructive pulmonary disease (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2005;19:CD001744.

48. Cooper R, Ghali J, Simmons BE, Castaner A. Elevated pulmonary artery pressure. An independent predictor of mortality. *Chest* 1991;99:112-20.
49. Minai OA, Chaouat A, Adnot S. Pulmonary hypertension in COPD: epidemiology, significance, and management: pulmonary vascular disease: the global perspective. *Chest* 2010;137:39-51.
50. Cote C, Pinto-Plata V, Kasprzyk K, et al. The 6-Min Walk Distance, Peak Oxygen Uptake, and Mortality in COPD. *Chest* 2007; 132:1778-1785.
51. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350:1005-12.
52. Cote CG, Pinto-Plata V, Marín JM, et al. The modified BODE index: validation with mortality in COPD. *Eur Respir J* 2008; 32: 1269-74.
53. Soler-Cataluna JJ, Martinez-García M, Roman P, et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60: 925-31.
54. Soler-Cataluna JJ, Martinez-García M, Sanchez LS, et al. Severe exacerbations and BODE index: two independent risk factors for death in male COPD patients. *Respir Med* 2009;103:692-9.
55. Hardy JD. The first lung transplant in man (1963) and the first heart trasplant in man. *Transplant Proc* 1999;31:25-29.
56. Hardy JD, Webb WR, Dalton ML Jr, et al. Lung homotransplantation in man. *JAMA* 1963;186:1065-74.
57. Andreassian B, Mal H, Duchatelle JP, et al. Panlobular emphysema in the terminal stage: unilateral pulmonary graft. *Presse Med* 1988;17:822-3.
58. De Perrot M, Chaparro C, Keshavjee S, et al. Twenty-year experience of lung transplantation at a single centre influence of recipient diagnosis on long-term survival. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127:1493-1501.
59. Christie JD, Edwards L, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-eighth Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report-2011. *J Heart Lung Transplant* 2011;30:1104-22.
60. Román A, Solé A, Zurbano F, et al. Normativa para la selección de pacientes candidatos a trasplante pulmonar. *Arch bronconuamol* 2011;47:303-9.

61. Kreider M, Kotloff R. Selection of Candidates for Lung Transplantation. *Proc Am Thorac Soc* 2009;6:20-27.
62. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, et al. Effect of diagnosis on survival benefit of lung transplantation for end-stage lung disease. *Lancet* 1998;351:24-27.
63. Thabut G, Christie JD, Ravaud P, et al. Survival after bilateral versus single lung transplantation for patients with chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective analysis of registry data. *Lancet* 2008;371:744-51.
64. De Meester J, Smits JM, Persijn GG, et al. Listing for lung transplantation: life expectancy and transplant effect, stratified by type of end-stage lung disease, the Eurotransplant experience. *J Heart Lung Transplant* 2001;20:518-524.
65. Charman SC, Sharples LD, McNeil KD, et al. Assessment of survival benefit after lung transplantation by patient diagnosis. *J Heart Lung Transplant* 2002;21:226-232.
66. Christie JD, Edwards L, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th adult lung and heart-lung transplant report-2012. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31: 1073-86.
67. Ministerio de Sanidad y política social. Organización Nacional de Trasplantes. Trasplante Pulmonar. España 2012. Disponible en: www.ont.es.
68. Benden C, Edwards L, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: fifteenth pediatric lung and heart-lung transplantation report--2012. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:1087-95.
69. Coll E, Santos F, Ussetti P, et al. The Spanish Lung Transplant Registry: first report of results (2006-2010). *Arch Bronconeumol* 2013;49:70-8.
70. Orens J, Boehler A, De Perrot M, et al. A review of lung transplant donor acceptability criteria. *J Heart Lung Transplant* 2003;22:1183-200.
71. Aigner C, Jaksch P, Klepetko W, et al. Extended donor criteria for lung transplantation: a clinical reality. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27:757-61.
72. Living-donor lung transplantation for end-stage lung disease. National Institute for Health and Clinical Excellence, 2006(May).
73. Buchanan SA, DeLima NF, Binns OAR, et al. Pulmonary function after non-heart-beating lung donation in a survival model. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 38-46.

74. Loehe F, Mueller C, Annecke T, et al. Pulmonary graft function after long-term preservation of non-heart-beating donor lungs. *Ann Thorac Surg* 2000; 19: 270-6.
75. Shennib H, Kuang J, Graid A, et al. Succesfull retrieval and function of lungs from non-heart-beating donors. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 458-61.
76. Nuñez JR, Varela A, Del Rio F, et al. Bipulmonary transplants with lungs obtained from two non- Heart beating donors who died out of hospital. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004 Jan;127:297-9.
77. Gámez P, Cordoba M, Usetti P, et al. Lung transplantation from out-of-hospital non-heart-beating donors: one year experience and results. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24:1098-102.
78. Gomez de Antonio D, Marcos R, Laporta R, et al. Results of clinical lung transplant from uncontrolled non heart beating donors. A promise way to increase the supply of organs. *BMJ* 2006;332:376-7.
79. Fischer S, Matte-Martyn A, De Perrot M, et al. Low-potassium dextran preservation solution improves lung function after human lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;121:594-6.
80. De Perrot M, Keshavjee S. Lung preservation. *Chest Surg Clin N Am* 2003;13:443-62.
81. Minambres E, Gonzalez-Castro A, Rabanal JM, et al. Comparative study of two preservation solutions in the initial function after bilateral human lung transplantation. *Med Intensiva* 2007;31:1-5.
82. Gámez P, Millán I, Madrigal L, et al. Improvements in lung transplantation: 3 years´ experience with a low-potassium dextran solution. *Arch bronconue-mol* 2005;41:16-19.
83. Cypel M, Rubacha M, Keshavjee S, et al. Technique for prolonged normothermic ex vivo lung perfusion. *J Heart Lung Transplant* 2008;27:1319-25.
84. Follete DM, Ruditch Sm, Babcock WD. Improved oxygenation and increased lung donor recovery with high- dose steroid administration after brain death. *J Heart Lung Transplant* 1998;17:423-29.
85. Lockinger A, Schutte H, Walmrath D, et al. Protection against gas exchange abnormalities by pre-aerosolized PGE1, iloprost and nitroprusside in lung ischemia- reperfusion. *Transplantation* 2001;71:185-193.

86. Steen S, Ingemansson R, Eriksson L, et al. First human transplantation of a nonacceptable donor lung after reconditioning ex vivo. *Ann Thorac Surg* 2007;83:2191-2194.
87. Cypel M, Yeung JC, Machuca T. Experience with the first 50 ex vivo lung perfusion in clinical transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;144:1200-1206.
88. Blasco E, Caffarena JM, Calvo Medina V, et al. El trasplante pulmonar. Grupo de trasplante pulmonar de Valencia. 1ª edición 2001. Edita: Generalitat valenciana-Conselleria de Sanitat.
89. De Hoyos A, Demajo W, Snell G, et al. Preoperative prediction for the use of the cardiopulmonary by-pass in lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106:787-795.
90. Nagendran M, Maruthappu M, Sugand K. Should double lung transplant be performed with or without cardiopulmonary bypass? *Interac Cardiovasc Thorac Surg*, 2011;12:799-805.
91. Aigner C, Taghavi S, Klepetko W et al. Institutional experience with extracorporeal membrane oxygenation in lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31:468-474.
92. Bittner H, Lehmann S, Kuntze T, et al. Replacing cardiopulmonary bypass with extracorporeal membrane oxygenation in lung transplantation operations. *Euro J Cardiothorac Surg* 2006;31:462-467.
93. Christie JD, Sager J, Kimmel SE, et al. Impact of primary graft failure on outcomes following lung transplantation. *Chest* 2005;127:161-5.
94. Christie JD, Carby M, Bag R, et al. ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction, Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction part II: definition. A consensus statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:1454-9.
95. Hartwig MG, Walczak R, Lin SS, et al. Improved survival but marginal allograft function in patients treated with extracorporeal membrane oxygenation after lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 2012;93:366-71.
96. Bermudez CA, Adusumilli P, Toyoda Y, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for primary graft dysfunction after lung transplantation: long-term survival. *Ann Thorac Surg* 2009;87:854-60.

97. Shargall Y, Ahya VN, Ardehali A, et al. ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction, Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction part VI: treatment. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24:1489-1500.
98. Santacruz JF, Metha A. Airway complications and management after lung transplantation: ischemia, dehiscence, and stenosis. *Proc Am Thorac Soc* 2009;6:79-93.
99. Hasegawa T, Orons PD, Yousem SA, et al. Segmental nonanastomotic bronchial stenosis after lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 2000;69:1020-4.
100. Berk Y, Erasmus ME, Wijkstra PJ, et al. Non-invasive ventilation in phrenic nerve dysfunction after lung transplantation: an attractive option. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:1483-5.
101. Hoekstra HJ, de Boer WJ, Rottier K, et al. Gastrointestinal complications in lung transplant survivors that require surgical intervention. *Br J Surg* 2001;88:433-8.
102. Minai OA, Shah S, Mazzone P, et al. Bronchogenic carcinoma after lung transplantation: characteristics and outcomes. *J Thorac Oncol* 2008;3:1404-9.
103. Vaquero JM, Redel J, Santos Luna F. Comorbilidades con impacto pronóstico tras el trasplante pulmonar. *Arch bronconeumol* 2014;50:25-33.
104. Kotloff RM, Ahya V. Medical complications of lung transplantation. *Eur Respir J* 2004;23:334-42.
105. Martinu T, Chen D, Palmer SM. Acute rejection and humoral sensitization in lung transplant recipients. *Proc Am Thorac Soc* 2009;6:54-65.
106. Estenne M, Maurer J, Boehler A, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: an update of the diagnostic criteria. *J Heart Lung Transplant* 2002;21:297-310.
107. Cooper JD, Billingham M, Egan T, et al. A working formulation for the standardization of nomenclature for clinical staging of chronic dysfunction in lung allografts: International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1993;12:713-716.
108. Estenne M, Maurer JR, Boehler A, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: an update of the diagnostic criteria. *J Heart Lung Transplant* 2002;21:297-310.
109. Lake K. Immunosuppressive drugs and novel strategies to prevent acute and chronic allograft rejection. *Semin Respir Crit Care Med* 2001;22:559-80.

110. Mason DP, Rajeswaran J, Murthy SC, et al. Spirometry after transplantation: how much better are two lungs than one? *Ann Thorac Surg* 2008;85:1193-201.
111. McWilliams TJ, Williams T, Whitford HM, et al. Surveillance bronchoscopy in lung transplant recipients: risk versus benefit. *J Heart Lung Transplant* 2008;27:1203-9.
112. Lahzami S, Aubert JD. Lung transplantation for COPD - evidence-based? *Swiss Med Wkly* 2009;139:4-8.
113. Burton CM, Milman N, Carlsen J, et al. The Copenhagen National Lung Transplant Group: survival after single lung, double lung, and heart-lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:1834-43.
114. Cassivi SD, Meyers B, Battafarano R, et al. Thirteen-year experience in lung transplantation for emphysema. *Ann Thorac Surg* 2002;74:1663-9.
115. Kreisel D, Krupnick A, Puri V, et al. Short and long term outcomes of 1000 adult lung transplant recipients at a single centre. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:215-22.
116. Cano JR, Algar F, Cerezo F, et al. Results of lung transplantation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Transplant Proc* 2008;40:3073-5.
117. Delgado M, Borro J, De la Torre MM, et al. Lung Transplantation as the First Choice in Emphysema. *Transplant Proc* 2009;41:2207-2209.
118. Miñambres E, Zurbano F, Naranjo S, et al. Trasplante de pulmón en casos de enfisema: análisis de la mortalidad. *Arch bronconeumol* 2009;45:335-40.
119. Gunes A, Aboyoum C, Morton J, et al. Lung transplantation for chronic obstructive pulmonary disease at St Vincent's Hospital. *Intern Med J* 2006;36:5-11.
120. Hertz MI. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation-Introduction to the 2012 annual reports: new leadership, same vision. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:1045-51.
121. Speich R, Nicod L, Aubert J, et al. Ten years of lung transplantation in Switzerland: results of the Swiss Lung Transplant Registry. *Swiss Med Wkly* 2004;134:18-23.
122. Inci SM, Boehler A, Weder W. Zurich University Hospital lung transplantation programme: update 2012. *Swiss Med Wkly* 2013;143:w13836.
123. Trulock E, Taylor DO, Boucek MM, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-second official adult lung and heart-

- lung transplant report-2005. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:956-67.
124. Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata V, et al. Distance and oxygen desaturation during the 6-min walk test as predictors of long-term mortality in patients with COPD. *Chest* 2008;134:746-752.
 125. Plochl W, Pezawas L, Artemiou O, et al. Nutritional status, ICU duration and ICU mortality in lung transplant recipients. *Intensive Care Med* 1996;22:1179-85.
 126. Gonzalez-Castro A, Llorca J, Suberbiola B, et al. Influence of nutritional status in lung transplant recipients. *Transplant Proc* 2006;38:2539-40.
 127. Lederer DJ, Kawut SM, Wickersham N, et al. Lung Transplant Outcomes Group. Obesity and primary graft dysfunction after lung transplantation: The Lung Transplant Outcomes Group Obesity Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:1055-61.
 128. Tschopp O, Speich R, Weder W, et al. Osteoporosis before lung transplantation: association with low body mass index, but not with underlying disease. *Am J Transplant* 2002;2:167-72.
 129. McAnnally KJ, Valentine VG, LaPlace SG, et al. Effect of pre-transplantation prednisone on survival after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:67-74.
 130. Ng TP, Niti M, Tan WC, et al. Depressive symptoms and chronic obstructive pulmonary disease: effect on mortality, hospital readmission, symptom burden, functional status, and quality of life. *Arch Intern Med* 2007; 167:60-7.
 131. Casanova C, de Torres J, Lanus E. COPD: what is there beyond BODE index?. *Arch Bronconeumol* 2009;45:35-9.
 132. Rojas O, Umaña JA, Erazo R, et al. Intervención Psiquiátrica en programa de trasplantes. *Rev Med Clin Condes* 2010;21:286-292.
 133. Christie E, Kucheryavaya AY, Benden C, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report—2012. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:1073-1086.
 134. Lahzami S, Bridevaux PO, Soccal PM, et al. Survival impact of lung transplantation for COPD. *Eur Respir J* 2010;36:74-80.
 135. Cobos M, Navas B, Vaquero J, et al. Índice BODE en pacientes trasplantados de pulmón por EPOC. *Neumosur* 2008;20:199- 203.

136. Laporta R, Mora G, Lopez C, et al. Características clínicas y funcionales antes del trasplante pulmonar. Experiencia en la Clínica Puerta de Hierro. Arch bronconeumol 2008;44:424-7.
137. Algar FJ, Alvarez A, Lama R, et al. Long-term results of lung transplantation for emphysema. Transplant Proc 2005;37:1530-3.
138. Ferrer J, Roriguez E, Roman A, et al. Factors related to postoperative mortality in lung transplantation for emphysema. Transplant Proc 2007;39:3317-22.
139. Russo MJ, Iribarne A, Hong KN, et al. Does lung allocation score maximize survival benefit from lung transplantation? J Thorac Cardiovasc Surg 2011;14:1270-7.
140. Memorias de actividad de donación y trasplantes. Organización Nacional de Trasplantes, España. Disponible en: <http://www.ont.es/infesp/Paginas/Memorias.aspx> (Accesed June 2013).
141. Miñambres E, Ballesteros MA, Rodrigo E, et al. Aggressive lung donor management increases graft procurement without increasing renal graft loss after transplantation. Clin Transplant 2013;27:52-9.
142. Román A, Ussetti P, Borro JM, et al. Urgent lung transplantation in Spain. Transplant Proc 2005;37:3987-90.
143. Bittle GJ, Sanchez PG, Kon ZN, et al. The use of lung donors older than 55 years: A review of the United Network of Organ Sharing database. J Heart Lung Transplant 2013;32:760-8.
144. Miñambres E, Zurbano F, Naranjo S, et al. Lung transplantation using donors 55 years and older. Med Intensiva 2011;35:403-9.
145. De Perrot M, Shargall Y, Pierre AF, et al. Impact of donors aged 60 years or more on outcome after lung transplantation: results of an 11-year single-center experience. J Thorac Cardiovasc Surg 2007;133:525-31.
146. Coll E, Santos F, Ussetti P, et al. Registro Español de Trasplante Pulmonar: primer informe de resultados (2006-2010). Arch bronconeumol 2013;49:70-78.
147. Miñambres E, Coll E, Duerto J, et al. Effect of an intensive lung donor-management protocol on lung transplantation outcomes. J Heart Lung Transplant 2014;33:178-184.

148. Ciccone AM, Stewart K, Meyers BF, et al. Does donor cause of death affect the outcome of lung transplantation? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123:429-436.
149. Bonser RS, Collett D, Thomas HL, et al. Cardiothoracic Advisory Group to NHS Blood and Transplant and the Association of Lung Transplant Physicians (UK). Effect of donor smoking on survival after lung transplantation: a cohort study of a prospective registry. *Lancet* 2012;380:747-55.
150. Oto T, Griffiths A, Lewvey B, et al. A donor history of smoking affects early but not late outcome in lung transplantation. *Transplantation*. 2004;78(4):599-606.
151. Organización Nacional de trasplantes. Protocolo de manejo del donante torácico. 2009. Disponible en: <http://www.ont.es/infesp/DocumentosDeConsenso/donantetoracico.pdf>.
152. Rocha PN, Palmer SM, Davis RD, et al. Acute renal failure after lung transplantation: incidence, predictors and impact on perioperative morbidity and mortality. *Am J Transplant* 2005;5:1469-76.
153. Meyer DM, Bennett LE, Novick RJ, et al. Single vs bilateral, sequential lung transplantation for end-stage emphysema: Influence of recipient age on survival and secondary end-points. *J Heart Lung Transplant* 2001;20:935-41.
154. Christie JD, Edwards L, Aurora P, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fifth official adult lung and heart/lung transplantation report-2008. *J Heart Lung Transplant* 2008;27:957-69.
155. Diamond J, Kotloff R. Lung transplantation for chronic obstructive pulmonary disease: special considerations. *Semin Respir Crit Care Med* 2010;31:115-22.
156. Miñambres E, Llorca J, Suberbiola B, et al. Early outcome following single vs bilateral lung transplantation in older recipients. *Transplant Proc* 2008;40:3088-9.
157. Szeto W, Karakousis C, Pochettino A, et al. Cardiopulmonary bypass for bilateral sequential lung transplantation in patients with chronic obstructive pulmonary disease without adverse effect on lung function or clinical outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;124:241-249.
158. De Boer W, Hepkema B, Loef B, et al. Survival benefit of cardiopulmonary bypass support in bilateral lung transplantation for emphysema patients. *Transplantation* 2002;73:1621-27.

159. Aeiba R, Kormos RL, Hardesty RL, et al., Effect of cardiopulmonary bypass on early graft dysfunction in clinical lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1994;57:715-722.
160. Christie JD, Kotloff R, Pochettino A, et al. Clinical risk factors for primary graft failure following lung transplantation. *Chest* 2003;124:1232-1241.
161. Gammie JS, Pham SM, Hattler BG, et al. Cardiopulmonary bypass is associated with early allograft dysfunction but not death after double lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;115:990-998.
162. Machuca TN, Mercier O, Linacre V, et al. Outcomes of Intraoperative ECMO Versus Cardiopulmonary Bypass for Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2014;32:29-30.
163. Gammie JS, Stukus DR, Pham SM, et al. Effect of ischemic time on survival in clinical lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1999;68:2015-9.
164. Fiser SM, Kron IL, Long SM, et al. Influence of graft ischemia time on outcomes following lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2001;20:206-7.
165. Christie JD, Kotloff RM, Pochettino A, et al. Clinical risk factors for primary graft failure following lung transplantation. *Chest* 2003;124:1232-1241. .
166. Vaquero JM, Santos F, Sanchez R, et al. ¿Afecta el tiempo de isquemia a la supervivencia de pacientes? *Arch bronconeumol* 1998;34:90.
167. Snell G, Rabinov M, Griffiths A, et al. Pulmonary allograft ischemic time: an important predictor of survival after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1996;15:160-8.
168. Novick RJ, Bennett LE, Meyer DM, et al. Influence of graft ischemic time and donor age on survival after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1999;18:425-31.
169. Thabut G, Mal H, Cerrina J, et al. Graft ischemic time and outcome of lung transplantation *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:786-91.
170. Gomez FJ, Ussetti P, Tejada JJ, et al. Factores pronósticos de morbilidad en el postoperatorio inmediato del trasplante pulmonar. *Arch bronconeumol* 2003;39:353-60.
171. Gunes A, Aboyoun CL, Morton JM, et al. Lung transplantation for chronic obstructive pulmonary disease at St Vincent's Hospital. *Intern Med J* 2006;36:5-11.

172. Aziz TM, Pillay TM, Corris PA, et al. Perfadex for clinical lung procurement: is it an advance? *Ann Thorac Surg* 2003; 75:990-995.
173. Oto T, Griffiths AP, Rosenfeldt F, et al. Early outcomes comparing Perfadex, Euro-Collins, and Papworth solutions in lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 2006; 82:1842-1848.
174. Nath DS, Walter AR, Johnson AC, et al. Does Perfadex affect outcomes in clinical lung transplantation? *J Heart Lung Transplant* 2005; 24:2243-2248.
175. Minambres E, Gonzalez-Castro A, Rabanal JM, et al. Comparative study of two preservation solutions in the initial function after bilateral human lung transplantation. *Med Intensiva* 2007; 31:1-5.
176. Ferrer J, Roldán J, Román A, et al. Acute and chronic pleural complications in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2003;22:1217-25.
177. AB, N. Massive transfusion as a risk factor for acute lung injury: association or causation? *Crit Care Med* 2006;34:5144-50.
178. Thabut G, Vinatier I, Stern J. Primary Graft Failure Following Lung Transplantation. Predictive Factors of Mortality. *Chest* 2002;121:1876-1882.
179. Dellinger R, Levy M, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. *Crit Care* 2013;41:580-637.
180. Gonzalez Castro A, Llorca J, Suberbiola B, et al. Acute renal failure in lung transplantation: incidence, correlation with subsequent kidney disease, and prognostic value. *Arch Bronconeumol* 2008;44:353-9.
181. Kur F, Reichenspurner H, Meiser BM, et al. Tacrolimus (FK506) as Primary Immunosuppressant After Lung Transplantation. *Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 47: 174-178.
182. Murphy SC, Gildea TR, Gonzalez-Stawinski GV, et al. Impact of anatomic airway complications after lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 2007;84:401-409.
183. Van De Wauwer C, Van Raemdonck D, Verleden GM, et al. Risk factors for airway complications within the first year after lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31:703-710.
184. Herrera JM, McNeil KD, Higgins RS, et al. Airway complications after lung transplantation: treatment and long-term outcome. *Ann Thorac Surg* 2001;71:989-993.

185. Groetzner J, Kur F, Spelsberg F, et al. Airway anastomosis complications in de novo lung transplantation with sirolimus-based immunosuppression. *J Heart Lung Transplant* 2004;23:632-638.
186. Gonzalez-Castro A, Llorca J, Buron J, et al. Evaluation of the oxygenation ratio as long-term prognostic marker after lung transplantation. *Transplant Proc* 2007;39:2422-4.
187. Swanson SJ, Reilly JJ, Bueno R, et al. Surveillance transbronchial lung biopsies: implication for survival after lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119:27-37.
188. Sharples L, Stewart S, Wallwork J, et al. Risk factors for bronchiolitis obliterans: a systematic review of recent publications. *J Heart Lung Transplant* 2002;21:271-281.
189. Don Hayes J. A review of bronchiolitis obliterans syndrome and therapeutic strategies. *J Heart Lung Transplant* 2011;6:92.
190. Daud SA, Yusef RD, Meyers BF, et al. Impact of immediate primary lung allograft dysfunction on bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:507-513.
191. Al-Githmi, B.N., Shigemura N, Hsina M, et al. Bronchiolitis obliterans following lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;30:846-851.
192. Copeland A, Snyder L, Zaas D, et al. Survival after Bronchiolitis Obliterans Syndrome among Bilateral Lung Transplant Recipients. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:784-789.
193. Toyoda Y, Bhama J, Shigemura N, et al. Efficacy of extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;145:1065-70.

